

**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE LAS MANIOBRAS DERIVADAS DE LA CIRUGÍA DEL TRASPLANTE EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES CON AFECTACIÓN VENOSA TUMORAL

Francisco Javier González García

SALAMANCA, 2017

Directores

Dr. José Manuel Cózar Olmo

Dr. Manuel Esteban Fuertes

Tutora

Dra. D^a. María Fernanda Lorenzo Gómez



Tesis presentada por

D. Francisco Javier González García

Servicio de Urología
Hospital Universitario Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela

para optar al grado de

Doctor con mención “Doctorado Internacional”

SALAMANCA, 2017

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

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Utilidad de las maniobras derivadas de la cirugía del trasplante en el tratamiento quirúrgico del carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral”, realizada por D. Francisco Javier González García, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 7 de diciembre de 2017.

FDO. PROF. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ

COMO DIRECTORES:

DR. D. JOSÉ MANUEL CÓZAR OLMO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESOR ASOCIADO DE UROLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, ACREDITADO PROFESOR TITULAR DE UNIVERSIDAD, JEFE DE SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA.

DR. D. MANUEL ESTABAN FUERTES, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESOR DEL CURSO DE FORMACIÓN ESPECÍFICA DE SUELO PELVIANO DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, JEFE DE SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE PARAPLÉJICOS DE TOLEDO.

COMO TUTORA:

DRA. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESOR CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICAN:

Que D. Francisco Javier González García ha realizado bajo su dirección y tutela respectivamente el trabajo titulado “Utilidad de las maniobras derivadas de la cirugía del trasplante en el tratamiento quirúrgico del carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

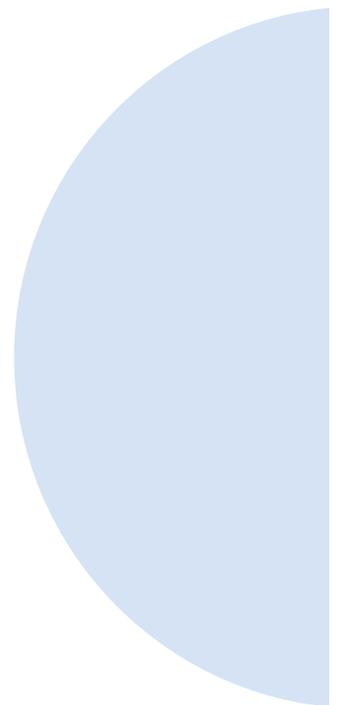
Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 7 de diciembre de 2017.

Fdo. Prof. Dr. D. JM Cózar Olmo

Fdo. Prof. Dr. D. M. Esteban Fuertes

Fdo. Profa. Dra. D^a. MF. Lorenzo Gómez

A todos los que hicieron este trabajo posible.
Perdón por el tiempo que os he robado...



“Two things are necessary to make a great surgeon, genius and experience. One maps its route, the other rectifies it; the two lead one another mutual assistance in forming him. Without experience, genius would be ineffectively fertile; without genius, experience would not offer him anything but a sterile benefit.”

Ouvres chirurgicales, ou exposé de la doctrine et la pratique de P.J Desault. Xabier Bichat. Paris, Mequignon, 1801, vol. I p.v.

“The wisest of the philosophers asked: "We admit that our predecessors were wiser than we. At the same time we criticize their comments, often rejecting them and claiming that the truth rests with us. How is this possible?" The wise philosopher responded: "Who sees further a dwarf or a giant? Surely a giant for his eyes are situated at a higher level than those of the dwarf. But if the dwarf is placed on the shoulders of the giant who sees further? ... So too we are dwarfs astride the shoulders of giants. We master their wisdom and move beyond it. Due to their wisdom we grow wise and are able to say all that we say, but not because we are greater than they.”

“If we could see further, it was just because we stood on the shoulders of giants.”

Trabajos del Tosafista Isaias de Trani (Venecia), (c. 1180 – c. 1250, תוספות)

AGRADECIMIENTOS

Habitualmente, cuando nos enfrentamos a la preparación de una Tesis Doctoral, dejamos para el final la redacción del apartado correspondiente a los agradecimientos. Llegado ese momento, todo parece indicar que gracias al el empeño, el esfuerzo y la colaboración de muchas personas el Trabajo, finalmente, ha concluido.

Como reza el proverbio británico “first things, are first”. Por tanto, es necesario remontarse al principio de mis principios y, claro está, a las personas que depositaron en mí aquellos principios que aún siguen vigentes: mis padres. A ellos les debo mi “ser” y mi “estar”. En su ausencia, ninguno de ambos. La prudencia, la paciencia y la perseverancia inculcadas también se han puesto de manifiesto ahora. Gracias por acompañarme en todos esos momentos malos, porque en los buenos es más fácil estar.

Mi trayectoria urológica me llevó al Servicio de Urología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Durante los años de residencia disfruté de los beneplácitos de la mejor docencia que puede adquirirse en todos los aspectos de la Especialidad. Los miembros de “aquel” Servicio me enseñaron a apreciar la Urología, a crecer como profesional. Gracias a todos por el interés demostrado en mi formación tanto clínica como, sobre todo, quirúrgica, y por facilitar el nacimiento del “germen” de lo científico en mi recién iniciada carrera.

Completé mi formación en la Leonard M. Miller School of Medicine de la University of Miami. Durante mi estancia conocí sin saberlo a las dos personas que cambiarían mi percepción de la Especialidad para siempre. Quiero agradecer al Dr. Mark S. Soloway la adquisición de las destrezas necesarias para la ejecución de una oncología urológica ejemplar, tanto en forma como en contenido. El valor de sus consejos y apreciaciones aún hoy es incalculable. Además, él fue, quién en un día soleado de Febrero de 2007 me presentó al Dr. Gaetano Ciancio. No hay palabras para describir todo el agradecimiento que siento a éste, mi “padre” urológico. Mi amigo, mi maestro, mi mentor. Un cirujano estratosférico y una persona excepcional. También estuvo ahí en los momentos más difíciles insistiendo con su “do not get angry, get even”. A él le debo mi interés por el carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral, y el criterio, la destreza y la templanza para enfrentarme a esta enfermedad.

Tras mi periplo norteamericano, me incorporé al Servicio de Urología del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Agradezco la confianza que depositó en mi el Prof. Joaquín Carballido en su, por aquel entonces, recién iniciado Proyecto. Gracias a él completé mi formación uro-oncológica y orienté aún más mi vocación académica. El resto de los miembros del Servicio me proporcionaron una visión diferente de la Especialidad que también agradezco. Allí conocí al Dr. Juan Ignacio Martínez Salamanca, un verdadero amigo aún en la distancia. Su generosidad y su confianza facilitaron mi incorporación al Proyecto cuyo fruto se encuentra redactado en las páginas venideras, y sin cuya ayuda y continuo aliento, aún en los probablemente más difíciles momentos de mi carrera hasta la actualidad, jamás hubiese podido situarme en la investigación puntera en la enfermedad que nos ocupa. Muchas gracias Juan.

No quiero olvidar tampoco mi paso por el Hospital Universitario de Getafe, al que de forma global, y particularmente a cuyos pacientes, agradezco mi participación en este Proyecto. La ayuda y la comprensión de los Dres. Guillermo de Andrés, Emilio Hernández y Ernesto Castillo, permanecerá en mí para siempre.

A los Dres. Javier Martín y Cristina Fernández les debo la orientación precisa en los inicios de ésta Tesis. La inestimable ayuda prestada por Jeffrey Gaynor en la parte estadística fue crucial para sacar éste Trabajo adelante. A los Dres. Manuel Esteban, José Manuel Cózar y María Fernanda Lorenzo les agradezco sus consejos, su apoyo y el haber hecho posible esta realidad. Gracias amigos, este trabajo también es vuestro.

A mis pacientes, que cada día hacen que vaya feliz a trabajar, y suponen un estímulo constante para la búsqueda de mejores y más eficaces soluciones a sus padecimientos.

Por último, a mi familia, mi mujer Cristina y mis preciosas hijas Claudia y María. A ellas les he robado todo el tiempo, y a cambio sólo he recibido cariño, tranquilidad y sosiego, un ejemplo de generosidad ilimitada.

INDICE

Listado de abreviaturas	19
Resumen/Summary	21
I.INTRODUCCIÓN	27
1. MARCO CONCEPTUAL ACTUAL DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES	29
1.1. Epidemiología	29
1.1.1. Incidencia	29
1.1.2. Mortalidad	31
1.2. Etiopatogenia	31
1.2.1. Tabaquismo	32
1.2.2. Obesidad	33
1.2.3. Hipertensión arterial	33
1.2.4. Diabetes	34
1.2.5. Insuficiencia renal	34
1.2.6. Enfermedad renal quística adquirida	34
1.2.7. Factores reproductivos y tratamiento hormonal	35
1.2.8. Actividad física	35
1.2.9. Factores relacionados con la dieta	35
1.2.10. Profesión y exposición ambiental	36
1.2.11. Formas de CCR heredo-familiar y susceptibilidad genética	37
1.3. Histopatología	38
1.3.1. Carcinoma renal de células claras	39
1.3.2. Carcinoma renal quístico multilocular	40
1.3.3. Carcinoma papilar de células renales	41
1.3.4. Carcinoma cromóforo de células renales y oncocitoma renal	42
1.3.5. Tumores híbridos	43
1.3.6. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	44
1.3.7. Carcinoma de los conductos colectores de Bellini	44
1.3.8. Carcinoma mucinoso tubular y carcinoma de células fusiformes	44
1.3.9. Diferenciación sarcomatoide	45
1.3.10. Carcinoma medular	45
1.4. Presentación clínica	46
1.5. Diagnóstico	46
1.5.1. Exploración física	46
1.5.2. Pruebas de laboratorio	46
1.5.3. Diagnóstico por imagen	47
1.5.4. Biopsia renal	53
1.6. Clasificación y estadificación	54

1.7. Tratamiento quirúrgico	56
1.7.1. Masas renales de pequeño tamaño	56
1.7.2. Enfermedad localmente avanzada y metastásica	57
1.8. Tratamiento sistémico	59
1.8.1. Inmunoterapia	60
1.8.2. Nuevos fármacos diana	61
1.8.2.1. Inhibidores de VEGF	62
1.8.2.2. Inhibidores de mTOR	63
1.8.3. Estrategias de tratamiento para el CCR metastásico	64
1.9. Carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral	64
1.9.1. Presentación clínica	65
1.9.2. Factores pronósticos	65
1.9.3. Diagnóstico por imagen	65
1.9.4. Clasificación de la afectación venosa: pronóstica versus quirúrgica	67
1.9.5. Clasificaciones quirúrgicas actuales	68
1.9.6. Justificación del tratamiento quirúrgico en el CRR localmente avanzado	71
1.9.7. Selección del candidato a cirugía	72
1.9.8. Consideraciones preoperatorias	72
1.9.9. Requerimientos técnicos para llevar a cabo la intervención	74
1.9.10. Principios quirúrgicos en el caso de afectación venosa tumoral	74
1.9.11. Abordaje clásico y mínimamente invasivo	74
1.9.12. Elección de la incisión y el separador autoestático	75
1.9.12.1. Incisiones sobre el flanco	78
1.9.12.2. Incisiones anteriores	78
1.9.13. Técnica quirúrgica	78
1.9.13.1. Nefrectomía radical a través de vía anterior	78
1.9.13.2. Estrategia quirúrgica basada en el nivel anatómico del trombo tumoral	80
1.9.13.3. Maniobras técnicas en condiciones especiales	88
1.9.13.4. Resección segmentaria y reconstrucción de la vena cava inferior	97
1.9.13.5. Procedimientos de circulación extracorpórea	99
1.10. Papel de los resultados quirúrgicos en la cirugía del carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral	100
1.11. Establecimiento de un "perfil de intervención" para la nefrectomía radical y trombectomía asociada	102
1.11.1. Factores preoperatorios	102
1.11.2. Factores derivados de la intervención (factores quirúrgicos)	104
1.11.3. Factores relacionados con el cirujano y el equipo quirúrgico	105
1.11.4. Factores postoperatorios	107
1.11.5. Factores derivados del entorno (ambientales)	108
1.12. Estrategias para reducir la aparición y la gravedad de las complicaciones en la nefrectomía radical con trombectomía venosa	108
1.12.1. Estrategias preoperatorias	109
1.12.2. Estrategias intraoperatorias	113
1.12.3. Estrategias postoperatorias	121

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	123
JUSTIFICACIÓN	125
HIPÓTESIS	127
OBJETIVOS	127
III. MATERIAL Y MÉTODO	129
1. Ámbito y periodo del estudio	131
2. Tipo de estudio	136
3. Variables del estudio	136
3.1. Variables basales (clínicas y quirúrgicas)	136
3.2. Otras variables (fecha de la intervención y volumen del centro)	144
3.3. Variables de resultados del estudio	145
4. Pacientes del estudio	145
4.1. Estrategia de muestreo y criterios de inclusión	145
4.2. Diseño del estudio	146
5. Análisis estadístico	147
6. Aspectos ético-legales	149
IV. RESULTADOS	151
1. Análisis de la muestra	153
2. Características basales clínicas (no quirúrgicas)	153
2.1. Variables demográficas	153
2.2. Situación preoperatoria del paciente (comorbilidad, riesgo quirúrgico y status performance)	156
2.3. Características del proceso oncológico de base (carcinoma de células renales)	156
2.4. Otras variables (fecha de la intervención y volumen del centro)	158
3. Características basales quirúrgicas	158
4. Cálculo del índice de propensión (propensity score)	161
5. Variables de resultados	163
5.1. Pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (variable intermedia de resultados)	163
5.2. Complicaciones postoperatorias (variable principal de resultados)	166
5.3. Riesgo de muerte en relación a una complicación postoperatoria letal	175
5.4. Riesgo de muerte vinculado a la progresión del proceso oncológico de base y otras causas	178
V. DISCUSIÓN	185
1. El Consorcio de colaboración científica	188
2. Características de la población del estudio	189
2.1. Variables basales clínicas (no quirúrgicas)	189
2.2. Variables basales quirúrgicas	194
3. Pérdida sanguínea estimada y transfusión intraoperatoria	197
4. Complicaciones postoperatorias	199
4.1. Tasa de complicaciones globales, complicaciones mayores y mortalidad intrahospitalaria	200

4.2. Predictores del riesgo de complicaciones	201
4.3. Mortalidad relacionada con el desarrollo de complicaciones	202
5. Mortalidad relacionada con la progresión del proceso oncológico de base y otras causas	204
6. Idoneidad del empleo del abordaje quirúrgico basado en la cirugía procedente del trasplante de órganos sólidos	204
7. Limitaciones del estudio	206
VI. CONCLUSIONES	209
VII. VERSIÓN RESUMIDA EN INGLÉS (ENGLISH SUMMARIZED VERSION)	213
1. Introduction	215
2. Materials and methods	216
2.1. Design, Setting, and Participants	216
2.2. Outcome Measures and Statistical Analysis	216
3. Results	217
3.1. Baseline Characteristics and Propensity Score Determination	217
3.2. Intraoperative estimated blood loss (Early Outcome)	218
3.3. Postoperative complications (Primary Outcome)	218
3.4. Deaths Due to Tumor Progression and Other Causes	219
4. Discussion	219
5. Conclusions	221
VIII. PRINCIPALES APORTACIONES	223
IX. APÉNDICES	225
Apéndice 1. Listado de anexos	227
Apéndice 2. Listado de tablas	229
Apéndice 3. Listado de figuras	231
X. BIBLIOGRAFÍA	235

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AMACR: Alfa-metilacil-CoA racemasa
- BPCP: Bypass cardiopulmonar
- BHD: Síndrome de Birt-Hogg-Dubé
- BPVV: Bypass veno-venoso
- CAIX: Anhidrasa carbónica IX
- CD: cluster of differentiation (grupo de diferenciación)
- CCR: Carcinoma de células renales
- CCRc: Carcinoma renal de células claras
- CCRcr: Carcinoma renal cromóforo
- CCRm: Carcinoma renal metastásico
- CCRp: Carcinoma renal tipo papilar
- CEA: Antígeno carcinógeno embrionario
- CEC: Circulación extracorpórea
- CGH: Hibridación genómica comparativa
- CK-7: Citokeratina-7
- CRQM: Carcinoma renal quístico multilocular
- DHCA: Deep Hypothermic Circulatory Arrest (Parada circulatoria en hipotermia profunda)
- DM: Diabetes Mellitus
- ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status
- EMA: Antígeno membrana epitelial
- ePTFE: Politetrafluoroetileno expandido
- ERQA: Enfermedad renal quística adquirida
- ETE: Ecografía Transesofágica
- FDA: Food and Drug Administration
- FISH: Test de hibridación in situ
- FLCN: Línea germinal en el gen de la Foliculina
- GFR: Índice de filtrado glomerular
- HIF: Factor inducible por hipoxia
- HMWCK: Citoqueratina de alto peso molecular 34BE12
- HOCT: Tumores híbridos oncocíticos/cromóforos
- HTA Hipertensión arterial
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IARC: International Agency for Research on Cancer
- IFN-alfa: Interferon-alfa
- IHC: Inmunohistoquímica
- IL-2: Interleucina-2
- IMC: Índice de masa corporal
- Índice IP: Índice pronóstico
- IRC: Insuficiencia renal crónica
- ITK: Inhibidores de la tirosina-quinasa
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LOH: Loss of heterocigosity (Análisis de la pérdida de heterocigosity)
- mTOR: Diana de rapamicina en mamíferos
- NCI: National Cancer Institute

- OC: Oncocitoma renal
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- PET: Tomografía de emisión de positrones
- PTH: Hormona paratiroidea
- RM: Resonancia magnética
- SEER: Surveillance and Epidemiology-End Results
- TC: Tomografía computerizada
- TCE: Tricloroetileno
- TEP: Tromboembolismo pulmonar
- TNM: Tumor, Node, Metástasis
- TSH: Hormona estimulante de la tiroides
- TT: trombo tumoral
- UH: Unidades Hounsfield
- UICC / AJCC: Unión Internacional contra el Cáncer/American Joint Cancer Committee
- VCI: Vena cava inferior
- VEGF: Factor de crecimiento relacionado con el endotelio vascular
- VHL: von-Hippel Lindau
- VR: Vena renal
- VHMs: Venas hepáticas mayores

RESUMEN

Introducción

El carcinoma de células renales (CCR) es la más frecuente y letal de todos los cánceres genitourinarios, suponiendo el 2-3% de la totalidad de las enfermedades malignas del adulto. Ésta entidad presenta una predilección especial por la afectación vascular, pudiendo extenderse a través de la vena cava inferior (VCI) alcanzando las cámaras cardíacas derechas en el 4-10% y 1 % de los casos, respectivamente. La nefrectomía radical (NR) con trombectomía tumoral (TT) se mantiene como la única estrategia terapéutica viable para la obtención de periodos largos libres de enfermedad, con supervivencias que alcanzan el 65% a 5 años en candidatos aceptables. Sin embargo, debido a su complejidad técnica, la incidencia de complicaciones postoperatorias (CPs) tras la NR y TT dista aún de ser óptima, incluyendo en algunos casos la hemorragia masiva (7.5%), el embolismo pulmonar (1.5-3.4%), y la muerte (7.2%).

Recientemente, se ha introducido un abordaje quirúrgico basado en el trasplante (BT), con el objetivo de disminuir la incidencia de CPs. El abordaje basado en las maniobras procedentes de la cirugía del trasplante se encuentra definido por una serie de características técnicas que incluyen el empleo de una incisión trirradiada de Chevron, un separador autoestático específico para lograr una adecuada exposición, un conjunto de maniobras vasculares y de movilización visceral, una manipulación específica de la VCI y la trombosis, y la no utilización de acceso al tórax/maniobras de circulación extracorpórea en la medida de lo posible.

Dada la escasa prevalencia del CCR con afectación de la VCI, la información sobre CPs publicada se ha limitado mayoritariamente a pequeñas experiencias aisladas de centros únicos, que contienen escasa información desde el punto de vista multivariable, de escasa potencia estadística, y por tanto, poco generalizables. Con el objetivo, entre otros, de proporcionar una evaluación más profunda acerca de los predictores potenciales de CPs tras la realización de una NR con TT, se creó el International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC).

Objetivos

Dos de los objetivos específicos del Consorcio IRCC-VTC incluidos en éste estudio fueron:

- i) identificar de manera multivariable las características basales (tanto no quirúrgicas como quirúrgicas) que predicen el desarrollo de CPs (así como de supervivencia a largo plazo) tras la realización de una NR con TT en una gran cohorte de pacientes con CRR y trombo tumoral, y
- ii) determinar qué conjunto de maniobras técnicas proporciona los mejores resultados (es decir, menores tasas de CPs), centrando el análisis de forma particular entre el abordaje quirúrgico BT frente al

resto de abordajes no-BT

Pacientes y Métodos

Analizamos retrospectivamente una serie de 390 pacientes procedentes del IRCC-VTT que presentaban afectación venosa de nivel II-IV de Neves-Zincke, los cuales no recibieron un manejo preoperatorio distinto del habitual (es decir, no se empleó embolización preoperatoria de la arteria renal principal o colocación prequirúrgica de filtros en la VCI). Estos pacientes fueron distribuidos en dos grupos diferentes de acuerdo al tipo de tratamiento quirúrgico recibido: no-BT (N=292) y BT (N=98)

Se generaron modelos de regresión logística y lineal por pasos para identificar los predictores multivariable de la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (PSIE), el desarrollo de CPs en el intervalo de 30 días tras la intervención (grados de Clavien 1-5), y complicaciones mayores (Grados de Clavien 3-5). Además, se generaron modelos de regresión de Cox por pasos para identificar los predictores multivariable de muerte relacionada con una complicación letal, progresión del CCR y otras causas de muerte.

Resultados

El abordaje BT resultó claramente superior limitando la PSIE y el desarrollo de CPs, después de controlar otros pronosticadores significativos (incluido su índice de propensión). Para los límites craneales de trombosis subhepático, intrahepático, y suprahepático o más proximal, la media geométrica de PSIE se redujo un 71%, 37%, y 27% en los pacientes intervenidos mediante abordaje BT, respectivamente (P=.0002).

La comparación entre los pacientes con estadio-T 3b-3c y límite craneal de trombosis sin afectación de la aurícula derecha, intervenidos mediante abordaje no-BT frente a aquellos intervenidos mediante abordaje BT, los porcentajes observados de desarrollo: i) de una CP fueron del 64.2% (124/193) vs. 4.4% (3/68) para un status ECOG 0-1, y del 83.9% (26/31) vs. 15.4% (2/13) para el status ECOG 2-4; y ii) de una CP mayor fueron del 16.6% (124/193) vs. 1.5% (1/68) para el status ECOG 0-1, y del 29.0% (9/31) vs. 7.7% (1/13) para el status ECOG 2-4 (P<.000001).

El análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte relacionado con una CP letal (grado de Clavien 5) identificó 2 predictores significativos para el incremento de la tasa: el empleo de bypass cardiopulmonar (BPCP) (P=.0003) y un nivel más elevado de creatinina (Cr) sérica preoperatoria (P=.0006). De los pacientes con un nivel de Cr sérica preoperatoria <2.5mg/dL, el porcentaje observado de muerte en relación a una complicación letal fue del 2.4% (7/297) vs. 12.2% (10/82) entre los pacientes intervenidos sin y con ayuda de BPCP, respectivamente (P=.0001).

Finalmente, el análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte relacionado con la progresión del CCR arrojó un total de 4 predictores significativos:

Metastasis al debut (P<.000001), histología diferente al subtipo de célula clara

($P=.00001$), diseminación linfática en el momento de la presentación ($P=.0004$), y límite cranial de la thrombosis suprahepático o más proximal ($P=.0006$); mientras que el análisis de regresión de Cox por pasos para otras causas de muerte identificó un único predictor significativo: el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) corregido mediante la exclusión de la puntuación correspondiente al CCR ($P=.0004$). El abordaje quirúrgico empleado (no-BT vs BT) no se asoció con ninguna de éstas dos tasas de riesgo ($P=.79$ and $.47$, respectivamente).

Conclusiones

La complejidad proporcionada por la situación preoperatoria del paciente en términos de estado de comorbilidad y características del proceso oncológico de base dictan el curso perioperatorio y el pronóstico global de los pacientes con CCR y afectación de la VCI. Aunque algunos de estos factores no pueden modificarse con carácter preoperatorio, su conocimiento puede ayudar a mejorar la información y el consejo pre-quirúrgico. La optimización preoperatoria de los predictores potencialmente modificables, aunque limitada, requiere una evaluación en mayor profundidad que sirva para confirmar y cuantificar sus ventajas potenciales.

El abordaje quirúrgico BT en base a los resultados de éste estudio, parece suponer un avance, ya que limita la morbilidad de la intervención, mientras que el empleo del BPCP de forma exclusiva en aquellos casos en los que resulte estrictamente necesario puede disminuir la mortalidad precoz tras la realización de una NR con TT.

SUMMARY

Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) represents the third most frequent and most lethal genitourinary cancer, accounting for 2-3% of all malignant diseases in adults. This malignancy presents a unique proclivity for vascular involvement, extending into the inferior vena cava (IVC) and reaching into the right cardiac chambers in 4-10% and 1% of cases, respectively. Radical nephrectomy (RN) and tumor thrombectomy (TT) remain the only therapeutic strategy able to provide long-term freedom-from-disease, with patient survival as high as 65% at 5 years in acceptable candidates. However, due to its technical complexity, the incidence of postoperative complications (PCs) following RN and TT remains far from optimal, including in some cases massive hemorrhage (7.5%), pulmonary embolism (1.5-3.4%), and death (7.2%). An organ transplant-based (TB) approach in performing TT was recently introduced with the goal of reducing PC incidence. The TB approach is defined by a number of differential operative characteristics, including the use of a triradiate Chevron incision, a specific self-retaining retractor for exposure, a set of visceral mobilizations and vascular maneuvers, IVC and thrombus handling, and avoidance of thoracic access/extracorporeal circulation whenever possible.

Given the low prevalence of RCC involving the IVC, PC reporting has been limited to mostly small, single-center experiences containing scarce multivariable information, not readily generalizable, and statistically underpowered. In an attempt to provide a more comprehensive assessment of potential predictors of PCs following RN and TT, the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC) was established.

Objectives

Two of the specific aims of the IRCC-VTC included in this study were:

- i) to identify in a multivariable fashion the most important baseline (non-surgical and surgical) predictors of PCs (as well as longer-term survival) following RN and TT in a large cohort of patients with RCC and tumor thrombus, and
- ii) to ascertain which set of surgical techniques provide the best outcomes (i.e., lowest intra- and postoperative adverse event rates), with a particular focus on comparing the TB vs. non-TB approaches

Patients and Methods

We retrospectively analyzed 390 IRCC-VT Consortium patients presenting with Neves-Zincke level II-IV thrombi who received no distinct preoperative management (i.e., neither preoperative embolization of the main renal artery nor presurgical IVC filter deployment were used). These patients were grouped according to the type of surgical management utilized in the intervention: non-TB (N=292) and TB (N=98).

Stepwise linear and logistic regression models were generated to identify the

significant multivariable predictors of intraoperative estimated blood loss (IEBL), PC development within 30 days following surgery (Clavien grades 1-5), and major PC development (Clavien grades 3-5). In addition, stepwise Cox regression models were generated to identify the significant multivariable predictors of death related to a lethal PC, RCC progression and other death causes

Results

The TB approach was clearly superior in limiting IEBL and PC development, even after controlling for the other significant prognosticators (and its propensity score). For Below-Liver, Intra-Hepatic, and Above-Liver or higher Cranial limits, geometric mean IEBL was reduced by 71%, 37%, and 27% in TB patients, respectively (P=.0002).

In comparing non-TB vs. TB patients with T-stage 3b-3c and non-Right-Atrium Cranial Limit, the observed percentage developing a: i) PC was 64.2% (124/193) vs. 4.4% (3/68) for ECOG Status 0-1, and 83.9% (26/31) vs. 15.4% (2/13) for ECOG Status 2-4 (P<.00001), and ii) major PC was 16.6% (124/193) vs. 1.5% (1/68) for ECOG Status 0-1, and 29.0% (9/31) vs. 7.7% (1/13) for ECOG Status 2-4 (P<.000001).

Stepwise Cox regression analysis of the hazard rate of death due to a PC (Clavien grade 5) yielded 2 significant predictors of a higher rate: use of cardiopulmonary bypass (CPB) (P=.0003) and a higher preoperative serum creatinine (Cr) level (P=.0006). Among patients with a preoperative serum Cr <2.5mg/dL, the observed percentage dying of a PC was 2.4% (7/297) vs. 12.2% (10/82) among those not receiving vs. receiving CPB (P=.0001).

Finally, stepwise Cox regression analysis of the hazard rate of death due to RCC progression yielded 4 significant predictors: Metastasis at presentation (P<.000001), Non-clear cell pathology (P=.00001), Nodal spread at presentation (P=.0004), and thrombus cranial limit above the liver or higher (P=.0006); while, stepwise Cox regression analysis of the hazard rate of death due to other causes yielded a single significant predictor: Charlson comorbidity index (CCI) corrected by excluding the score provided by RCC (P=.0004). Of note, surgical approach (non-TB vs. TB) was not associated with either hazard rate (P=.79 and .47, respectively)

Conclusions

The complexity provided by the preoperative situation in terms of comorbid status and tumor characteristics dictate the perioperative course and overall prognosis for patients with RCC and IVC involvement. Although some of these features cannot be modified preoperatively, their knowledge may improve counseling prior to surgery. Preoperative optimization of potentially modifiable predictors, however limited, requires further assessment to confirm and quantify their potential advantages.

A tailored TB approach appears to be a breakthrough in limiting operative morbidity, while CPB use exclusively in those situations when strongly required may limit early mortality after RN and TT.

I. INTRODUCCIÓN

1. MARCO CONCEPTUAL ACTUAL DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

El tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) ha sufrido una transformación sin precedentes durante las últimas décadas. La innovación en los diferentes ámbitos de la medicina ha permitido reducir la morbilidad del tratamiento quirúrgico y en muchos casos la necesidad de cirugía, permitiendo abordajes cada vez menos invasivos al mismo tiempo que se mantienen los preceptos de radicalidad oncológica necesarios para su tratamiento adecuado. El incremento progresivo en la comprensión de la biología subyacente en este tipo de tumores, se ha sucedido de avances clínicos sustanciales en el manejo terapéutico de la enfermedad diseminada. Los tratamientos sistémicos actuales dirigidos al factor de crecimiento relacionado con el endotelio vascular (VEGF) y las vías de señalización molecular relacionadas con esta proteína, han producido efectos clínicos de entidad y robustez suficiente para el tratamiento de la enfermedad metastásica.

1.1. Epidemiología

El CCR constituye el 2-3% de la totalidad de los tumores malignos del humano adulto . (1, 2) Es el séptimo tumor en frecuencia en el varón y el noveno en la mujer. La incidencia ronda los 209.000 nuevos casos anuales, mientras que su mortalidad alcanza cifras que superan los 100.000 casos al año (1). La incidencia en todos los estadios de esta enfermedad se ha incrementado durante los últimos años, contribuyendo al notable aumento de las tasas de mortalidad específica por unidad de población (3) (4).

1.1.1. Incidencia

La incidencia de CCR varía sustancialmente dependiendo del área geográfica mundial que se considere. En diferentes estudios, se han constatado diferencias cuantitativas importantes, como por ejemplo las observadas entre los elevados índices de Europa o Norteamérica y los de Asia o Sudamérica, con cifras significativamente inferiores. Además, esta brusca variación se mantiene incluso dentro del continente objeto de estudio, con diferencias notables entre los diferentes países que lo componen. Así, en el interior de Europa, las variaciones de la incidencia en varones llegan incluso a superar las cotas de un factor multiplicador de cinco veces la observada entre dos localizaciones diferentes (2,9 por 100.000 habitantes/año en Serbia frente a 15,2 por cada 100.000 habitantes/año en la República Checa). Las diferencias pueden observarse incluso dentro de un mismo país, ya que los índices pueden oscilar dependiendo de la región del mismo modo que ocurre en Italia, donde el rango de incidencia varía desde los 3,6 por 100.000 habitantes/año en la costa sur (Salerno) a los 9,0 por 100.000 habitantes/año en la región noreste del país (1).

La incidencia entre las mujeres también varía en función del área geográfica, pero en valor absoluto, los índices corresponden a la mitad aproximada de los observados para el varón en todas las regiones estudiadas. En los Estados Unidos, el análisis cuantitativo de la tasa de incidencia de CCR proporciona datos muy interesantes acerca de la variación observada entre los diferentes grupos étnicos, de forma que los índices más bajos observados son los que corresponden a poblaciones de ascendencia asiática o procedente de las islas del Pacífico, cuyos datos de incidencia, generalmente, reflejan las características observadas en sus respectivos países de origen. La incidencia entre los hispanos afincados en los Estados Unidos

es, sin embargo, mucho más alta que la observada en América latina, lo que podría sugerir que la diferente exposición ambiental podría jugar un papel determinante en el desarrollo de la enfermedad [(3) (4)].

Los datos de los que se dispone para realizar un análisis pormenorizado de la tendencia observada en las tasas de incidencia respecto a las masas renales a nivel internacional son ciertamente limitados, ya que hasta hace poco tiempo, la mayor parte de los registros no conservaba datos los específicos correspondientes al tipo histológico de las masas renales intervenidas. Esta apreciación viene determinada por la experiencia procedente del análisis de los datos del registro SEER (Surveillance and Epidemiology End Results) norteamericano, donde los datos referentes a la histología de las diferentes lesiones se empleó para obtener una clasificación más oportuna y precisa de cada caso particular. Estos datos, adecuadamente confrontados permite diferenciar las masas renales de estirpe parenquimatosa de aquellas cuyo origen se sitúa a nivel de la vía colectora. Teniendo en cuenta únicamente los códigos de ubicación anatómica en este registro, hasta el 17% de los casos de las neoplasias de estirpe urotelial, se hubiesen clasificado erróneamente como lesiones parenquimatosas [(3) (4)].

El análisis global de los datos procedentes de los diferentes registros internacionales demuestra un incremento paulatino en la incidencia total del CCR desde la década de los años 70 hasta mediados de la década de los 90, momento en que las cifras se estabilizaron o incluso disminuyeron en muchos de estos registros. En Estados Unidos, la incidencia total de casos de CCR diagnosticados entre los años 1978 y 2002, y específicamente la de CCR diagnosticados entre los años 1977 y 2006, ha aumentado de forma constante a lo largo del tiempo, observándose un mayor y más rápido incremento en la población afroamericana que la población caucásica. Este patrón de variación es particularmente evidente a nivel europeo. La estabilización de la incidencia es también notable en otras localizaciones como Norteamérica (Canadá: Alberta, Columbia Británica; USA: SEER varones blancos y negros), Oceanía (Nueva Zelanda, Australia: mujeres de Nueva Gales del Sur), o Asia (China: Hong Kong; Singapur: varones chinos, Japón: mujeres de Hiroshima). Este detrimento progresivo en la incidencia parece haber comenzado con anterioridad en determinadas regiones geográficas, como Canadá, Suecia, o Hong Kong, observándose una nivelación coherente con los patrones publicados procedentes de otros países de Europa como Finlandia, Dinamarca o Eslovenia [(3) (4)].

Por otra parte, el análisis de los datos referentes a la práctica actual ha permitido observar una tendencia al diagnóstico del CCR en fases más precoces. Este hecho, ha provocado una migración diagnóstica hacia formas menos evolucionadas de la enfermedad. Dicha migración se atribuye al empleo generalizado de técnicas rutinarias de imagen abdominal, que en muchos casos favorecen el diagnóstico incidental de masas de pequeño tamaño en el contexto del estudio por otro trastorno a nivel abdominal. Cuando se examina de modo aislado la variable tamaño tumoral, se observa un aumento significativo de la incidencia de masas renales de tamaño inferior a los 2 cm. Las cifras de diagnóstico de esta entidad superan con creces a las del diagnóstico de masas renales mayor volumen. Sin embargo, la incidencia global de estas últimas se observa también incrementada, aunque de forma más modesta. Así mismo, ha descendido la incidencia en el diagnóstico de masas de tamaño indeterminado, probablemente en relación a la mayor precisión diagnóstica proporcionada por las técnicas de imagen actuales.

El diagnóstico del CCR en fases cada vez menos evolucionadas, podría haber contribuido notablemente a la estabilización de la mortalidad específica observada en los análisis más recientes llevados a cabo tanto en los Estados Unidos como en muchos países de Europa. Los

datos referentes a supervivencia tanto global, como cáncer-específica, procedentes de estos mismos registros, muestran un incremento progresivo de las cifras de supervivencia en todos los estadios de la enfermedad, lo que sugiere una mejora global en el tratamiento de esta entidad que podría, en gran medida, estar determinada por las particularidades actuales desde el punto de vista diagnóstico (1) (4).

1.1.2. Mortalidad

Hasta hace poco tiempo, la tendencia observada en relación a la mortalidad cáncer-específica continuaba incrementándose en la mayor parte de los países del entorno occidental. Sin embargo, el análisis de los datos más recientes sugiere que la tasa de mortalidad por CCR actualmente se ha estabilizado. En los Estados Unidos, por ejemplo, se ha observado un incremento desde el 1,5/100.000 al 6,5/100.000 en el periodo de tiempo comprendido entre 1983 y 2002. Sin embargo, esta variación en las tasas de mortalidad específica no ha supuesto modificaciones en los incrementos observados en las tasas de supervivencia cáncer-específica a 5 años, en las que se ha constatado una oscilación general al alza, presumiblemente en relación a la mayor proporción de diagnósticos de masas de pequeño volumen que presentan, por lo general, pronósticos más alentadores (5).

A lo largo de todo el siglo XX se ha observado un incremento progresivo en las tasas de mortalidad por CCR en Europa. Este ascenso paulatino alcanzó un máximo durante la década de los 90. Paralelamente, en la Unión Europea, la mortalidad por CCR alcanzó su máximo a principios de esa década, con una incidencia pico que osciló entre los 4,8 casos por 100.000 habitantes y año y los 2,1 para varones y mujeres, respectivamente. A partir de la primera mitad de los 90, se observa una disminución progresiva de estas cifras a expensas sobre todo de la reducción de las tasas de mortalidad observadas en países como Francia, Italia y Holanda (1).

El mayor descenso en las cifras de mortalidad se observa en el ámbito de los países de Europa occidental y en el estrato correspondiente a los varones de mediana edad, mientras que las cifras continúan manteniéndose elevadas en los países orientales de Europa. En la franja sur europea, la tendencia general se estabiliza hasta el comienzo del siglo XX, seguida de un descenso progresivo posterior que alcanza un mínimo en el año 2004. En general, se recoge también un leve descenso en la incidencia global a nivel europeo, si bien éste es de carácter desigual. En la franja norte, excluyendo el caso de Reino Unido, se ha observado también un descenso en las tasas de incidencia similar al acontecido en el resto de los países de su entorno. La oscilación referente a las tasas de incidencia observadas en Europa es notable. De este modo, es posible encontrar tasas de incidencia con variaciones tan marcadas como la del periodo 2000-2004, en la que se observó una tasa de incidencia en varones de 10,58 frente a 21,66 entre Suecia y la República Checa respectivamente. Las mayores tasas de mortalidad proceden de los países de Europa oriental, con la República Checa a la cabeza, que alcanzó una incidencia global del 14,1/100.000 varones en el periodo 2000-2004 (1).

1.2. Etiopatogenia

La mayor parte de la evidencia científica disponible acerca de la investigación sobre posibles factores de riesgo relacionados con CCR, hasta el momento, ha sido proporcionada por estudios de casos y controles. En la actualidad, se publican cada vez con mayor frecuencia

resultados procedentes de estudios de cohortes. Dado que en los estudios de cohortes, tanto los datos referentes a la exposición a un determinado factor de riesgo como las muestras biológicas necesarias para realizar los análisis moleculares pertinentes son recogidas antes del tratamiento, los resultados de estas investigaciones son menos propensos a contener sesgos y no se encuentran artefactados ni por el transcurso de la propia enfermedad ni por su eventual tratamiento.

La mayor parte de los pacientes afectados de CCR no presentan un factor de riesgo identificable, y los mecanismos patogénicos subyacentes en relación a los factores de riesgo mencionados, aún no se ha esclarecido. Se sabe que existen una serie de predisposiciones que condicionan el riesgo de desarrollar CCR, que incluyen, entre los factores más notables, a la obesidad y a la hipertensión arterial (HTA). Asimismo se ha observado un riesgo incrementado de padecer CCR en personas con antecedentes personales de diabetes mellitus (DM), pero el efecto de esta enfermedad es difícil de individualizar. También se ha postulado, aunque aún sin suficiente evidencia, una asociación entre el desarrollo de CCR y otros factores, como el déficit de actividad física, el consumo de cantidades importantes de alcohol, determinadas exposiciones ocupacionales (tricloroetileno), y el número de partos.

1.2.1. Tabaquismo

El hábito tabáquico tanto activo como pasivo se ha establecido como uno de los factores de riesgo del CCR con un riesgo relativo de 2-3 veces. El tabaquismo se considera, por tanto, un factor de riesgo causal en el CCR según la IACC (International Agency for Research on Cancer). En comparación con las personas que nunca han fumado, el riesgo de desarrollar CCR se incrementa aproximadamente un 50% en varones y un 20% en mujeres. Se ha observado además una clara relación entre la dosis (número de cigarrillos consumidos) y el incremento del riesgo. El abandono del hábito tabáquico disminuye el riesgo de forma proporcional al tiempo transcurrido desde la suspensión del tabaco, con cifras verdaderamente significativas entre los que dejaron de fumar a largo plazo (10 años o más). En los países desarrollados, se ha observado una disminución progresiva de la prevalencia global de fumar cigarrillos, mientras que, en los países en vías de desarrollo, se ha mantenido estable o ha aumentado. Estos patrones de descenso en el consumo de cigarrillos en los países más desarrollados, sugieren que la incidencia relativa, y por tanto, la prevalencia global de CCR haya disminuido, mientras que, en los países en vías de desarrollo, estos dos índices aumentarán de forma paralela al consumo de cigarrillos por parte de la población (6).

El riesgo incrementado de padecer CCR secundario al uso de tabaco podría estar relacionado con la hipoxia tisular resultante de la exposición crónica al monóxido de carbono durante la inhalación, así como con las afecciones consideradas secundarias al uso del mismo, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, se ha observado, que las muestras de linfocitos periféricos de pacientes con CCR mostraron mayor daño en el ADN (ácido desoxirribonucleico) que las muestras de los participantes control después de la administración controlada de una N-nitrosamina (nnKoac) tabaco-específica. El riesgo de CCR se elevó de forma paralela al incremento de los niveles de ADN linfocitario alterado en los linfocitos tratados con nnKoac en comparación con los controles. Estas observaciones sugieren que el aumento de la sensibilidad a la nitrosamina-cetona derivada de la nicotina (NNK)

contenida en el humo del cigarrillo puede predisponer a personas susceptibles al incremento del riesgo de padecer CCR (7).

El brazo corto del autosoma 3, es uno de los lugares más frecuentes de asiento de alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de CCR. En cultivos celulares linfocitarios, se ha observado que la supresión genética en este *locus* es más común en pacientes diagnosticados de CCR que en los sujetos control después de que a las células de ambos grupos se les administrase benzo-alfa-pireno-diol epóxido (BPDE), un producto metabólico derivado del benzo-alfa-pireno, que constituye el principal componente del humo del tabaco. Estos datos aluden a que la sensibilidad BPDE en el cromosoma 3p puede reflejar la susceptibilidad genética al CCR, y que la exposición al humo de tabaco puede aumentar el riesgo de CCR en individuos susceptibles [(6) (7)].

1.2.2. Obesidad

La obesidad, y más concretamente el incremento en el índice de masa corporal, también se ha reconocido como uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de CCR (8). En este sentido, se ha observado que el exceso de masa corporal se relaciona con el desarrollo de CCR hasta en del 40% de los casos en Estados Unidos, y más del 30% de los casos en Europa. Estas estimaciones se realizaron teniendo en cuenta tanto el incremento del riesgo de CCR asociado al sobrepeso y la obesidad, como la prevalencia de estas dos enfermedades en las poblaciones norteamericana y europea durante las décadas de los años 80 y 90. Los estudios prospectivos realizados en todo el mundo muestran que las personas que presentan sobrepeso u obesidad al inicio del estudio poseen un riesgo incrementado y directamente proporcional de desarrollar CCR. El incremento del riesgo estimado fue de un 24% para los varones y de un 34% para las mujeres por cada aumento de 5 kg/m² en el índice de masa corporal (IMC). También se ha observado asociación entre el riesgo de padecer CCR y el índice cintura-cadera o el aumento de peso durante la edad adulta, pero sus impactos aislados son difíciles de separar de los efectos globales del IMC (9).

Son varios los mecanismos que podrían explicar el aumento de riesgo de desarrollar CCR en individuos obesos. Entre ellos, cabe destacar la hipoxia tisular crónica, la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, la alteración del medio endocrino, la producción de adipocinas, la respuesta inflamatoria inducida por la obesidad, la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo. Aunque los datos apuntan hacia todos estos factores como mecanismos de relación entre la obesidad y el desarrollo de CCR, la evidencia directa disponible actualmente de cada uno de estos mecanismos, y su grado de implicación en la biología del ser humano, por el momento es desconocida (10).

1.2.3. Hipertensión arterial

La hipertensión también se considera actualmente un factor de riesgo para padecer CCR (11). En un estudio de cohortes realizado en Suecia, en el que se obtuvieron mediciones secuenciales de la presión arterial de los sujetos incluidos en el estudio, se demostró un incremento del riesgo de desarrollo de CCR en función del incremento en las cifras de tensión arterial a lo largo del tiempo, verificándose además una reducción del riesgo conforme dichas

cifras disminuían. Este hecho, podría indicar un efecto de promoción tumoral proporcionado por este factor, mientras que el control efectivo de las cifras de presión arterial podría reducir el riesgo de desarrollo de CCR (12).

La HTA es una enfermedad crónica y grave, con prevalencia en aumento, que afecta aproximadamente al 20-40% de la población mundial. La HTA no controlada puede contribuir además al empeoramiento de la función renal previa al padecimiento de esta enfermedad, e incluso al desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC) con tendencia a la progresión hacia fases terminales de la misma, condiciones, todas ellas, que de forma independiente pueden predisponer al desarrollo de CCR. La medida en que la prevalencia creciente de HTA podría haber contribuido a aumentar las tasas de CCR es difícil de estimar, debido, fundamentalmente, a las diferencias existentes entre las diferentes poblaciones en los aspectos referentes a la toma de conciencia acerca de enfermedad y la eficacia de su control con medidas higiénicas y farmacológicas, u otros riesgos que pudieran contribuir como factores de protección (11).

Aunque poco frecuentes, las células tumorales de algunos subtipos histológicos de CCR pueden generar renina, lo que produciría incremento de las cifras de tensión arterial a través de su efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuyo papel se considera primordial en la regulación de las cifras de presión arterial. Los consumidores de diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos tienen también presentan un riesgo elevado de CCR, pero no se ha establecido un efecto *per se* de estos agentes de forma independiente a la HTA (11).

1.2.4. Diabetes

Recientemente, en diferentes estudios de cohortes, se ha puesto de manifiesto la relación existente entre el antecedente de DM y el incremento del riesgo de desarrollar CCR, aunque el papel independiente de dicha relación frente a otros factores como la obesidad o la HTA no ha podido demostrarse de forma concluyente hasta el momento. De hecho, en algunos estudios, esta asociación no resultó ser significativa después de ajustar el riesgo en función de otros factores como la HTA o el IMC (13).

1.2.5. Insuficiencia renal

El CCR parece aumentar su frecuencia con respecto a la población general en pacientes con insuficiencia renal terminal. Así mismo, se ha observado un incremento del riesgo de padecer CCR tanto en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a tratamiento con hemodiálisis de larga duración como en pacientes trasplantados. En los pacientes receptores de trasplante renal, se ha comprobado que estos también presentan mayor propensión a padecer CCR, caracterizándose su aparición por el metacronismo a expensas fundamentalmente de los riñones nativos, más que en las unidades trasplantadas (14).

1.2.6. Enfermedad renal quística adquirida

La evidencia disponible sugiere un incremento del riesgo de padecer CCR en pacientes con enfermedad quística renal adquirida y en supervivientes a tumores primarios de otra ubicación.

En un estudio realizado al respecto, se observó que el riesgo de CCR bilateral metacrónico aumentaba de forma inversamente proporcional y constante a la edad en el momento del diagnóstico de la primera neoplasia, de modo que a menor edad se observaba mayor incremento. Sin embargo, la mayor vigilancia clínica a la que se sometió a los sujetos del estudio, podría explicar al menos en parte el incremento en el número y la precocidad del diagnóstico, de forma que muchos de estos tumores se descubrían de forma incidental (15).

1.2.7. Factores reproductivos y tratamiento hormonal

Son varios los estudios de cohortes en los que se ha observado un incremento del riesgo de padecimiento CCR directamente proporcional al número de partos, aunque no todos los estudios apoyan esta observación (16). En comparación con las mujeres nulíparas, el riesgo de CCR aumentó entre un 40-90% entre las mujeres que habían dado a luz; así mismo, se observó que el riesgo se incrementaba en la misma proporción que lo hacía el número de partos. Al mismo tiempo, también se ponía de manifiesto una relación inversa con la edad materna a la que se producía, de modo que el riesgo era más notable entre aquellas mujeres que habían tenido cuatro o más partos antes de los 26 años de edad. Aún no se han definido los mecanismos subyacentes que favorecen la existencia de esta asociación, aunque la HTA y el grado de estrés renal inducidos por la gestación podrían jugar un papel determinante. No se han observado de forma sistemática asociaciones de CCR con otros factores relacionados con la reproducción, incluyendo el uso de anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva durante la menopausia.

1.2.8. Actividad física

La literatura más reciente documenta de forma amplia la existencia de una asociación evidente entre la actividad física regular y la reducción del riesgo de padecimiento de diferentes enfermedades. Este hecho es particularmente plausible en determinados trastornos de carácter neoplásico entre los cuales destacan los cánceres de colon y mama. Aunque todavía los datos disponibles en lo concerniente al CCR son muy limitados, la mayoría de los estudios que examinan esta asociación apuntan a la existencia de una disminución del riesgo cuanto mayor es el nivel de actividad física realizada. Varios estudios de cohortes han puesto de manifiesto la existencia de un patrón dosis-respuesta de reducción en el riesgo de CCR con el aumento de los niveles de actividad, valorada ésta en función del ejercicio habitual, la actividad física rutinaria, la actividad física de carácter recreativo, o el gasto energético de un día normal. En este sentido, ha podido demostrarse que la actividad física reduce la masa corporal y las cifras de presión arterial, mejorando al mismo tiempo la sensibilidad a la insulina y reduciendo el grado de inflamación crónica y estrés oxidativo, cuando esta se realiza de forma constante y moderada. Todos estos cambios podrían contribuir de forma notable a una reducción del riesgo de padecer CCR (17).

1.2.9. Factores relacionados con la dieta

La nutrición es un determinante importante del crecimiento, del funcionamiento del organismo y del sistema inmune. La ingesta excesiva o la deficiencia de ciertos componentes en la dieta se ha relacionado con la aparición de diferentes enfermedades, que incluyen entre otras determinadas formas de neoplasia. El consumo de fruta y verdura ha mostrado un efecto

protector frente al CCR en el análisis combinado de algunos estudios de cohortes. Otras asociaciones de carácter dietético, como los nutrientes antioxidantes (vitaminas A, C y E) y los carotenoides, aún no han sido correctamente elucidadas [(18) (19)].

Aunque el elevado consumo de grasa y proteínas, particularmente las de origen animal, constituye un factor de riesgo potencial, un análisis conjunto de los resultados proporcionados por determinados estudios de cohortes junto a los de un gran estudio multicéntrico europeo, no han revelado asociación entre el consumo de estos macronutrientes y el CCR. El papel de la carne procesada, sin embargo, podría justificar más investigación al respecto, puesto que se ha observado una débil asociación entre las personas que declaran un mayor consumo (≥ 27 g/día) y el CCR, incluso después de realizar un ajuste en función del de otros factores de riesgo de padecer CCR ya conocidos [(18) (19)].

El total de calorías diarias consumidas por un individuo en valor absoluto, no se ha asociado con un riesgo incrementado de padecer CCR. La inclusión de la variable IMC en el modelo de análisis multivariante redujo el grado de la asociación entre la ingesta de calorías y el riesgo de padecer CCR a un nivel no estadísticamente significativo, lo que implica que estos dos factores (IMC y consumo total de calorías en la dieta) se encuentran íntimamente relacionados. Además, esta observación sugiere que la evaluación del riesgo de cáncer debería considerar de forma global el balance energético del individuo, incluyendo tanto las entradas como las salidas a través de la actividad física realizada y el IMC en el momento del estudio [(18) (19)].

La acrilamida química se emplea en la producción de pegamentos, papel y cosméticos, así como en la síntesis de determinadas sustancias químicas como la poliacrilamida, empleada en el tratamiento y potabilización de residuos acuosos. La acrilamida se produce de forma natural cuando se cocinan alimentos ricos en almidón a altas temperaturas. Recientemente, se ha catalogado como probable carcinógeno humano y se han detectado niveles inesperadamente altos en alimentos cocinados de uso habitual. Sin embargo, los estudios epidemiológicos que evaluaron el vínculo entre la acrilamida y el riesgo de padecer CCR, obtuvieron resultados muy desiguales. Dada la ubicuidad de acrilamida en los alimentos y a la luz de los resultados disponibles mencionados, el seguimiento de sus potenciales efectos carcinogénicos en el ser humano debería valorarse con cierta prudencia [(18) (19)].

Los estudios prospectivos más recientes han observado una asociación inversa de carácter dosis-dependiente entre el consumo de alcohol y el riesgo de padecer CCR, con una reducción estimada del riesgo de hasta el 28% entre los sujetos que consumían al menos 15 g de alcohol-equivalente frente a los que consumían poco más de una bebida alcohólica diaria. Esta asociación inversa se observó para todos los tipos de bebidas alcohólicas, incluyendo cerveza, vino y licores de alta graduación. Por el contrario, no se observó relación alguna entre el riesgo de padecer CCR y la ingesta total de líquido o ajustando en función de tipos individuales de bebidas, entre los que se incluyeron el café, el té, la leche, los zumos, los refrescos o el agua [(18) (19)].

1.2.10. Profesión y exposición ambiental

La tendencia general es no considerar el CCR como una enfermedad de carácter profesional. Sin embargo, se ha observado cierto grado de relación entre esta enfermedad y ciertas ocupaciones. Se cree que dicha relación puede estar determinada por la exposición a algunos productos empleados en las cadenas de proceso industrial. El tricloroetileno (TCE), considerado desde hace tiempo como un carcinógeno humano probable por la IACC es el

producto químico más ampliamente estudiado en relación con el riesgo de padecimiento de CCR. Se emplea habitualmente como desengrasante de metales y aditivo químico. La generalización de su uso ha provocado que, este aditivo, se haya convertido al mismo tiempo en uno de los contaminantes más comunes del medio ambiente. La evidencia epidemiológica que vincula el TCE con el CCR es acumulativa, habiéndose publicado un gran número de estudios que informan acerca de un aumento en el riesgo de padecimiento de CCR con niveles crecientes de exposición. La observación del mismo hallazgo en diferentes estudios aumenta la probabilidad de la existencia de una verdadera relación. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha podido establecer una relación causal como consecuencia de las dificultades observadas en la identificación del mecanismo de acción, de la complejidad de la farmacocinética del TCE, de la co-exposición a otros disolventes, del limitado volumen poblacional expuesto y del ajuste inadecuado de otros factores de confusión íntimamente relacionados. En estos estudios, básicamente, se señala la asociación existente entre el riesgo incrementado de padecer CCR y las diferentes actividades profesionales que comportan cierto grado de exposición a estos agentes, como ocurre con los trabajadores del metal, impresores y trabajadores de refinerías de hidrocarburos, pero dicha asociación no ha podido confirmarse de forma lo suficientemente consistente como para establecer una relación causa-efecto entre ambos factores. Otras causas ambientales potenciales como el paracetamol y el empleo de otras medicaciones analgésicas o la exposición al asbesto, no han podido ligarse de forma convincente con la génesis de este tipo de tumores (20) (21).

1.2.11. Formas de CCR heredofamiliar y susceptibilidad genética

Aproximadamente el 2-3% de los casos de CCR son de carácter familiar. Se han descrito algunos síndromes hereditarios autonómicos dominantes, cada uno de los cuales con un patrón genético y fenotípico diferente (22). El más importante de ellos es el síndrome de von Hippel-Lindau (1 de cada 36.000 nacidos vivos). Este síndrome presenta una elevada penetrancia y está caracterizado por el desarrollo de múltiples tumores de estirpe vascular, entre los que se incluyen el CCR, los hemangioblastomas del sistema nervioso central y el feocromocitoma. El gen supresor responsable se ha identificado en el cromosoma 3 (3p25-26). Los pacientes con este síndrome heredan el defecto en uno de los dos alelos del gen VHL, mientras que la alteración del otro alelo se adquiere a nivel de los órganos afectados. Los tumores renales en el contexto de la enfermedad de von Hippel-Lindau tienden a ser, por tanto, precoces en su aparición y de carácter multifocal. El manejo del cáncer renal en estos pacientes debe basarse en la monitorización frecuente de las lesiones renales y el tratamiento debe dirigirse a las que superen los 3 cm. de diámetro con intención de preservar al máximo el mayor número de unidades funcionales renales (23) (24).

Por el contrario, la mayor parte de los CCR se consideran esporádicos (97-98%), aunque se ha demostrado en muchos de ellos cierta predisposición familiar. En este sentido, un metaanálisis reciente mostró que el riesgo de CCR es más de dos veces superior entre aquellas personas que presentaban un familiar de primer grado con un diagnóstico previo de CCR (20) (21). La interacción entre la exposición a factores de riesgo ambiental y la susceptibilidad genética de los individuos expuestos se cree que puede influir en el riesgo de desarrollar CCR esporádico. Las pruebas de detección de mutaciones en el ADN de las células tumorales pueden aportar nuevas pistas sobre la relación que liga estos trastornos ultraestructurales y su correspondiente exposición a determinados carcinógenos ambientales. Las mutaciones observadas en el gen VHL, en el contexto de un CCR previamente conocido, han sido capaces de vincular este hallazgo con exposiciones intensas y duraderas al TCE, pero este hallazgo aún no se ha

podido confirmarse en otros estudios de carácter epidemiológico. La mayor parte de los pacientes con CCR esporádico (no hereditario) adquieren el defecto en ambos alelos del gen VHL, lo que produce una disfunción en la codificación de la proteína de von Hippel-Lindau, de modo que los tumores relacionados con éste tipo de alteración, serán de carácter más tardío en su aparición y generalmente monofocales (22) (24).

Actualmente, se encuentran en marcha diferentes estudios multicéntricos de colaboración que implican la inclusión y el control de casos en curso de cohortes de gran volumen de pacientes diagnosticados de CCR. Hasta la fecha, la mayoría de estos estudios han identificado una serie de genes potencialmente implicados en la carcinogénesis renal. La diversidad de alteraciones genéticas en las formas familiares contribuye a definir la heterogeneidad de la enfermedad. Los recientes avances en tecnología de microarrays, las técnicas de detección de alto rendimiento y las técnicas de secuenciación genómica mejorarán potencialmente las oportunidades para identificar las variaciones genéticas más comunes y dilucidar cómo su interacción con la exposición al medio ambiente podría influir en la carcinogénesis renal (20) (21).

1.3. Histopatología

Uno de los avances más notables en el campo del CCR lo constituye el hecho de haber confirmado que esta enfermedad no es en realidad una única entidad, sino que realmente comporta una pléyade de tipos tumorales diferentes, derivados de las diferentes porciones de la nefrona con características genéticas, histológicas y a veces fenotípicas diferenciales. Los tumores primarios del parénquima renal, por tanto, comprenden un grupo interesante y heterogéneo de entidades con características diversas y pronóstico variable. La comprensión de la diversidad en sus características desde el punto de vista molecular y genético goza de cierta importancia en la actualidad, ya que el pronóstico, en la mayoría de los casos, es variable entre neoplasias que desde el punto de vista de los estudios de microscopia e inmunohistoquímica convencional se comportan de modo diferente (25).

La microscopia óptica convencional ha sido utilizada durante mucho tiempo como la herramienta diagnóstica metodológica más habitual para realizar una clasificación de los diferentes subtipos que incluye esta enfermedad. Hoy, la utilización de estas técnicas, de forma rutinaria, mantiene su vigencia. Sin embargo, el empleo de nuevas técnicas de carácter molecular, más recientes en su aparición, ha comenzado a mostrar utilidad, resolviendo en algunos casos las discrepancias diagnósticas de las lesiones de aspecto histopatológico similar, y en otros definiendo entidades completamente nuevas. La utilización de técnicas moleculares y citogenéticas ha mejorado nuestra comprensión del mecanismo de iniciación y progresión tumoral, creando nuevas posibilidades, tanto en lo referente al tratamiento como en la predicción de la respuesta al mismo. Aunque algunas lesiones parecen intuitivamente relacionadas como etapas de evolución sobre una línea temporal, es difícil alcanzar en el contexto del CCR un modelo claro de progresión tumoral establecido en múltiples etapas consecutivas, como se ha demostrado, por ejemplo, para el carcinoma colorrectal. Algunos autores han clasificado los tumores parenquimatosos renales basándose exclusivamente en métodos moleculares, tales como el análisis de la pérdida de heterocigosidad (loss of heterocigosity-LOH) o en la hibridación genómica comparativa (CGH) fundamentada en el empleo de microarrays. Del mismo modo, el FISH (hibridación in situ), la citogenética clásica y el cariotipo son métodos que han sido empleados ampliamente en el estudio de las neoplasias renales. (26)

La clasificación de las variantes histológicas de las neoplasias renales parenquimatosas ha evolucionado considerablemente en las últimas dos décadas, desde las clasificaciones iniciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1981 y la de Mainz en 1986, hasta las de Heidelberg y Rochester en 1997 o la más reciente revisión y puesta al día nuevamente por la OMS en 2004. Los cambios observados reflejan fielmente los avances en el conocimiento en el CCR, concretamente en lo referente a su morfología, pronóstico y características genético-moleculares. (27). Por otro lado, la clasificación anatomopatológica habitualmente empleada para referirse al grado de malignidad de las células que componen una neoplasia concreta, continúa basándose en un sistema escalado de cuatro grados (clasificación de Fuhrman), en el que el rasgo diferencial se establece fundamentalmente en base a la morfología nuclear (28) (29).

1.3.1. Carcinoma renal de células claras (CCRc)

El carcinoma renal de células claras (CCRc) es la variante histológica maligna más común del parénquima renal. Se cree que procede de las células del túbulo contorneado proximal. Se denomina así por el elevado contenido lipídico citoplasmático de las células que componen el tumor y que, una vez fijado para su análisis histológico, se disuelve mediante los métodos habituales de preparación empleados, perdiendo los lípidos y el glucógeno que contiene y dejando al citoplasma el aspecto claro que las caracteriza.

Habitualmente es posible realizar un diagnóstico preciso en base a los cortes microscópicos empleados de forma rutinaria teñidos con hematoxilina-eosina, sin embargo, la utilización de técnicas inmunohistoquímicas (IHC) ha demostrado, más recientemente, su utilidad a la hora de resolver dudas diagnósticas. Clásicamente, estos tumores muestran positividad inmunohistoquímica para la vimentina y la citoqueratina, característica diferencial con las variantes carcinoma renal cromóforo (CCRcr) y oncocitoma renal (OR), que no suelen expresar positividad para la vimentina. Con intención de facilitar aún más el diagnóstico diferencial de esta variante histológica, se ha empleado con éxito el test de detección de sobre-expresión de GST- α . A diferencia de lo que ocurre en el CCRcr y el OR, el cluster of differentiation (CD) 117 no se expresa habitualmente en el CCRc (30).

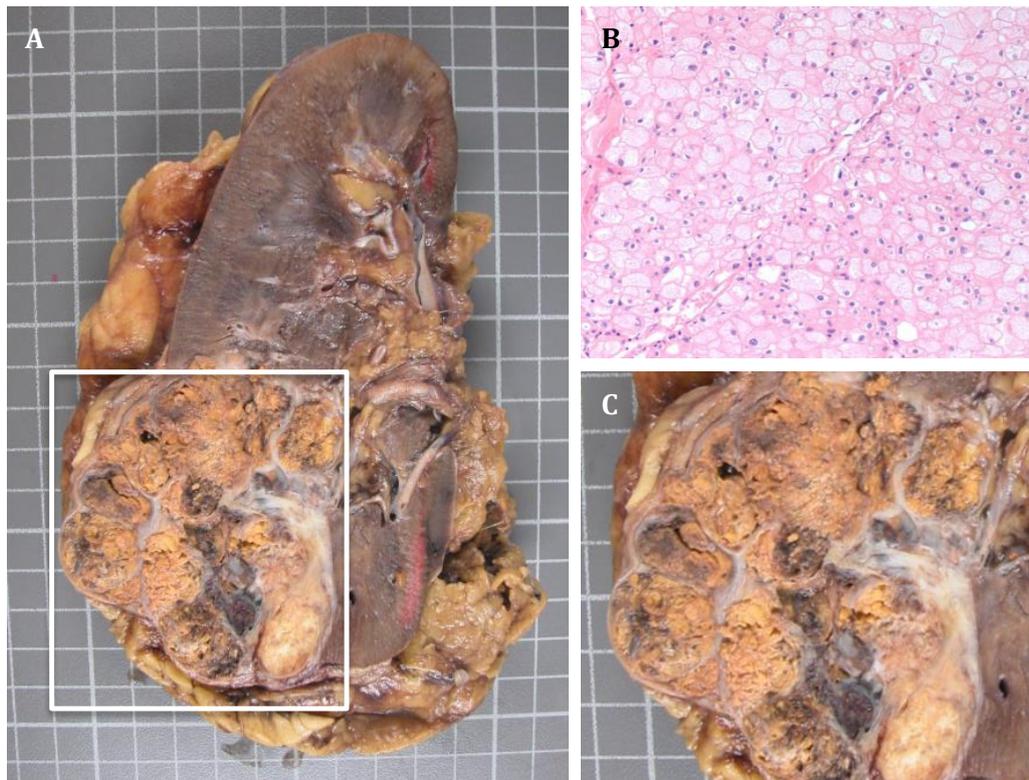


Figura.1. Carcinoma de células renales. Variante histológica de células claras o convencional. Imagen macroscópica de espécimen de nefrectomía radical (A). El alto contenido lipídico en el citoplasma (B) proporciona a estas masas un color amarillento típico (C).

La anhidrasa carbónica IX (CAIX) constituye uno de los mediadores de la ruta del factor inducible por hipoxia (HIF) relacionado con el gen von Hippel-Lindau (VHL), y, por tanto, se sobreexpresa de forma difusa en algunas variantes del CCR, convirtiéndole en un marcador de cierta utilidad en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, la expresión CAIX es generalmente focal o se encuentra completamente ausente en la mayor parte de las formas de CCRc de mayor agresividad, incluyendo entre estas a las que presentan diferenciación sarcomatoide (30). Por tanto, además de la reconocida utilidad en el diagnóstico diferencial, se ha observado que los marcadores inmunohistoquímicos pueden tener cierta utilidad tanto pronóstica como de respuesta a tratamiento. La expresión baja de CAIX, puede indicar, en este sentido, un perfil de peor evolución clínica y una tasa inferior de respuesta al tratamiento con interleukina (IL) (31).

1.3.2. Carcinoma renal quístico multilocular (CRQM)

En contraste con el CCRc convencional, el carcinoma renal quístico multilocular (CRQM) es una neoplasia renal poco frecuente, compuesta en su totalidad por quistes revestidos por una sola capa de células con citoplasma claro, separados por tabiques de espesor variable, que contienen agregados de células epiteliales con citoplasma claro. Mediante IHC, los

agregados de las células epiteliales dentro los septos fibrosos pueden diferenciarse de los macrófagos espumosos en base a su positividad, a la citoqueratina y a la ausencia de expresión de los marcadores de los macrófagos. La relación hombre/mujer del CRQM es 2,88/1. Por definición, los clones expansivos de las células tumorales no están presentes y el pronóstico es aceptable (30).

1.3.3. Carcinoma papilar de células renales (CCRp)

Aproximadamente el 10-15% de las masas renales parenquimatosas malignas son de tipo de carcinoma de células renales papilar (CCRp). Este tipo de tumores, son habitualmente multifocales y, aparecen a menudo en el contexto de la fase terminal de la IRC (32).

En base a criterios citológicos e histológicos, Delahunt y Eble dividieron el CCRp en dos grupos morfológicos, tipo 1 y tipo 2, que además de diferir desde el punto de vista morfológico, presentan pronósticos muy diferentes (33). Microscópicamente, el CCRp tipo 1 muestra papilas cubiertas por una sola capa de células de pequeño tamaño y con citoplasma claro y núcleos redondos u ovalados, un patrón característico del CCRp hereditario, pero también menos frecuentemente en casos esporádicos. Por el contrario, el tipo 2, de comportamiento biológico más agresivo y peor evolución clínica, muestra un patrón arquitectónico pseudo-estratificado conformado por células de gran tamaño de citoplasma eosinófilo relativamente abundante (30).

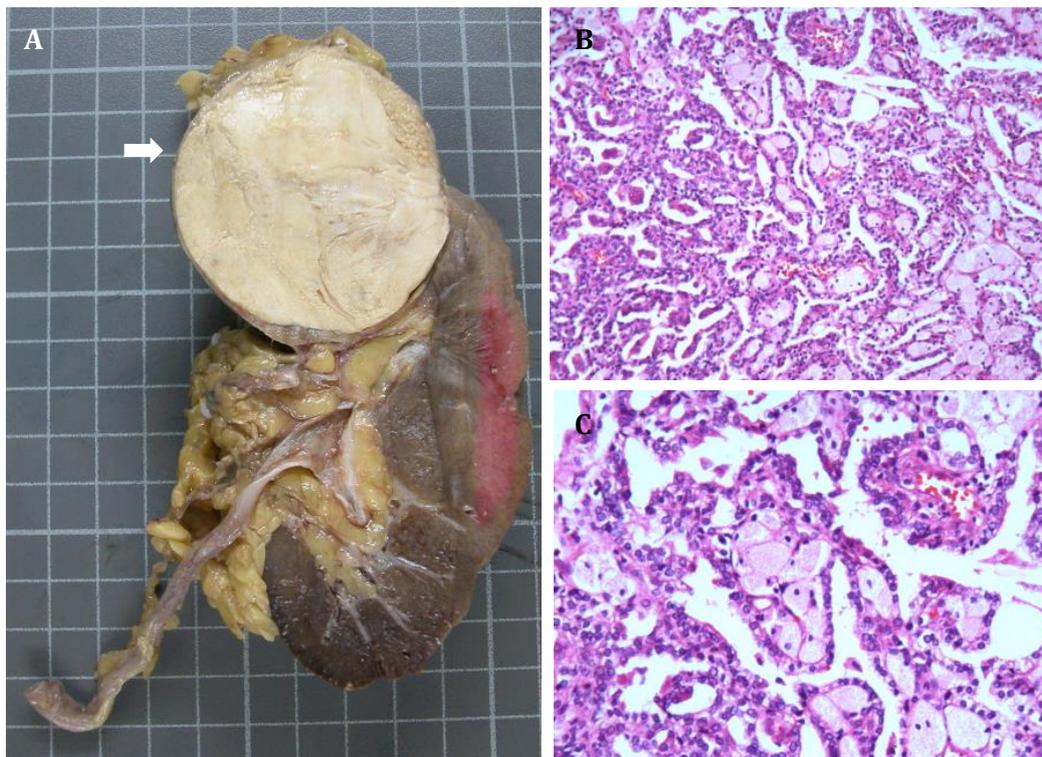


Figura. 2. Carcinoma de células renales. Variante histológica papilar tipo I. Imagen macroscópica de espécimen de nefrectomía radical (A). La masa renal se encuentra ubicada en el polo renal superior (flecha blanca). Imágenes de microscopía óptica a diferentes aumentos (B y C). Muestran papilas cubiertas por una sola capa de células de pequeño tamaño y con citoplasma claro y núcleos redondos u ovalados.

La presencia de macrófagos espumosos infiltrando el estroma intercelular del área de parénquima afectado por la neoplasia, constituye un rasgo histológico característico común a ambos subtipos. Mediante IHC, el CCRp muestra tinción positiva para alfa-metil-acil-CoA racemasa (AMACR) en el 95% de los casos, citoqueratina-7 (CK-7) en el 65% de los casos, antígeno de membrana epitelial (EMA) (88%), RCC-Ma (25 %), CD10 (80%), citoqueratina de alto peso molecular (HMWCK; 15%), c-kit (18%) y con menor frecuencia CAIX, características, todas ellas, que pueden facilitar el diagnóstico diferencial entre el CCRp y la variante papilar del CCRc, una entidad descrita recientemente en la que las células tumorales presentan una arquitectura de aspecto papilar, pero citoplasma similar a la variante de células claras (30).

1.3.4. Carcinoma cromóforo de células renales (CCRcr) y Oncocitoma Renal (OR)

El carcinoma de células renales cromóforo (CCRcr), especialmente la variante eosinofílica, es difícil de distinguir del OR mediante las técnicas de tinción habituales, ya que ambos pueden estar compuestos de células “oncocíticas” eosinofílicas. Sin embargo, la distinción entre estos dos subtipos presenta cierta importancia, ya que el primero suele mostrar un comportamiento biológico maligno, mientras que el oncocitoma, salvo raras excepciones, se considera una neoplasia de carácter benigno. Así, los casos considerados históricamente como oncocitomas “malignos” o con tendencia a metastatizar, en realidad pueden corresponder a diagnósticos erróneos de CCRcr. Las tinciones especiales, como el hierro coloidal de Hale han sido empleadas con tasas de éxito variable para distinguir entre estos dos tipos de lesión. Sin embargo, su falta de especificidad y las diferentes dificultades técnicas que presenta han limitado mucho su utilización. Mediante IHC, el OR muestra un patrón de positividad a CK-7 heterogéneo con tinción de carácter individual y aislado. Por el contrario, la tinción observada en el CCRcr es más homogénea y generalizada. Las dificultades técnicas e interpretativas de las pruebas mencionadas, hacen que el diagnóstico diferencial entre estas dos variantes histológicas en la práctica clínica diaria sea complejo, y que hasta la fecha no se disponga de una prueba molecular fiable para caracterizar y distinguir estas dos estirpes neoplásicas diferentes. Como resultado, la mayoría de las investigaciones de genética molecular y citogenética en el CCRcr y el OR actualmente se dirigen a diferenciar estos tumores, histológicamente similares, del resto de las variantes histológicas del CCR (30).

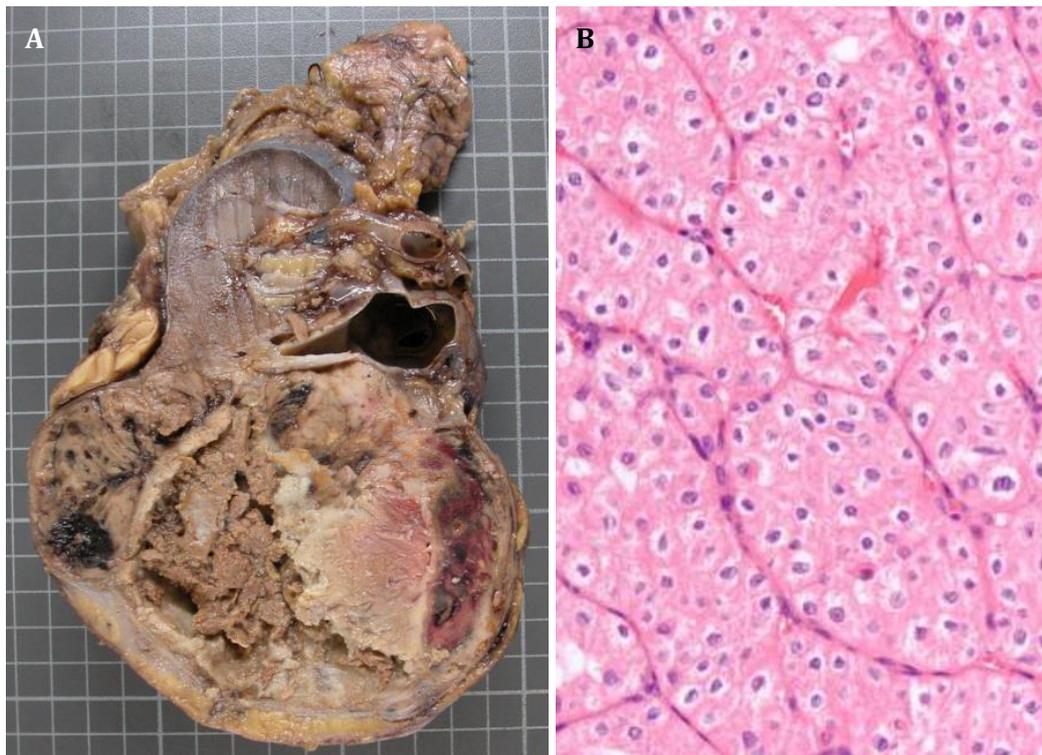


Figura. 3. Carcinoma de células renales cromófono. Aspecto macroscópico (A) y microscópico (B).

1.3.5. Tumores híbridos

Los tumores renales híbridos constituyen una subcategoría interesante y que ha generado cierto grado de controversia en los últimos años dentro del espectro de las neoplasias renales. Recientemente, se ha descrito un nuevo subgrupo de tumores que histológicamente presenta las características típicas de la variante CCRc (citoplasma claro), mientras que la disposición espacial de las células que lo componen se ajusta más a una arquitectura papilar. Esta nueva variante recibe el nombre de “variante papilar de CCRc”. Identificados por primera vez en el contexto de la IRC en fase terminal y en la enfermedad renal quística adquirida (ERQA), las técnicas de IHC emergentes y las pruebas moleculares parecen apoyar la teoría de que esta variante histológica constituya realmente una entidad diferente. Sin embargo, aún quedan por dilucidar tanto la base molecular como el mecanismo patogénico de este tumor tan interesante desde el punto de vista morfológico, y es probable, que muchos tumores que se ajustan a los criterios previamente descritos se hayan incluido erróneamente durante años en la categoría CCRc apoyándose en el aspecto claro del citoplasma celular desde el punto de vista óptico. Para complicar aún más esta diatriba diagnóstica, se ha observado que algunos de los tumores esporádicos parecen corresponder a auténticos CCRp “variante de células claras”, o que por el contrario, otros de estos tumores considerados actualmente híbridos, se ajustan más a la variante histológica CCRc presentando una estructura arquitectural pseudopapilar. La evidencia molecular IHC parece apoyar la clasificación adecuada de estos tumores en cualquiera de las dos subcategorías CCRc ó CCRp (34).

Del mismo modo, se ha descrito un grupo de tumores que presentan solapamiento entre OR y CCRcr. Los tumores híbridos que contienen características de oncocitoma y CCRcr, se presentan con cierta frecuencia en el contexto del síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) y en el trastorno denominado “oncocitosis renal”, caracterizado por la aparición de oncocitomas bilaterales múltiples. Sin embargo, los estudios más recientes han identificado tumores híbridos oncocíticos/cromóforos (HOCT) en ausencia de oncocitosis renal o síndrome de BHD (HOCT esporádicos). En este sentido, los datos moleculares más recientes junto a la caracterización IHC diferencial, han sugerido que los mencionados “tumores híbridos” que ocurren bajo el epígrafe de “oncocitosis” pueden realmente corresponder a un tipo diferente de lesión no vinculada ni al CCRcr ni al oncocitoma renal (35).

1.3.6. Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en la línea germinal en el gen de la foliculina (FLCN), también conocido como el gen BHD. El síndrome de BHD se caracteriza por la aparición de hamartomas del folículo piloso, tumores parenquimatosos renales y neumotórax espontáneo, como resultado de una recombinación en el cromosoma 17p11.2 entre los *loci* D17S1857 y D17S805. Los miembros de la familia afectados por este síndrome, presentan tumores renales bilaterales múltiples de un único subtipo histológico. Se han descrito HOCTs en pacientes con BHD y tumores asociados a oncocitosis renal en ausencia de BHD. Son frecuentes los tumores múltiples y bilaterales y se ha observado que los especímenes resecados corresponden, principalmente, a CCRcr (34%) o a neoplasias híbridas de carácter oncocítico que muestran áreas que recuerdan al CCRcr o al OR (50%). Estos tumores, desde el punto de vista IHC, presentan positividad para CK-7, CK-AE1/AE3, E-cadherina, parvalbúmina y EMA. Por el contrario, son negativos para CK-20, CD-10 y CAIX (35).

1.3.7. Carcinoma de los conductos colectores de Bellini

El carcinoma de los conductos colectores, es una neoplasia agresiva que se cree que deriva de las células distales de la nefrona. Estos tumores presentan morfología trabeculada de carácter papilar, con áreas de adenocarcinoma parcialmente sólido y propensión a la infiltración de la cápsula y el seno renal. Tanto el estudio IHC (CK13, CK19, EMA, vimentina y UEA-1), como las tinciones con mucicarmín o ácido peryódico de Schiff (PAS) son, generalmente necesarios para su diagnóstico. El carcinoma de conductos colectores de Bellini renal es muy poco frecuente, pero, sin embargo, constituye una de las variantes más agresivas (34).

1.3.8. Carcinoma mucinoso tubular y carcinoma de células fusiformes

Los carcinomas mucinoso tubular y de células fusiformes son neoplasias renales poco comunes con características morfológicas distintivas. Histológicamente, el tumor está compuesto por una proliferación de pequeñas células cúbicas y fusiformes dispuestas en túbulos alargados o en hojas, por lo general asociados a un fondo mucinoso. Las lesiones tienden a ser de bajo grado y estadio, con escasa capacidad para metastatizar. Dado que las células mucinosas tubulares y fusiformes del CCR comparten varias características

morfológicas con el CCRp tipo 1, en la resolución de casos de diagnóstico difícil puede ser importante el conocimiento del perfil molecular de cada uno de estos tumores. La IHC muestra positividad de AMACR (93%), CK-7 (81%), EMA (95%), CCR-Ma (7%), CD10 (15%), HMWCK (15%) y c-kit (5%) (36).

1.3.9. Diferenciación sarcomatoide

La diferenciación sarcomatosa o sarcomatoide no constituye un subtipo histológico de CCR *per se*, sino que alude a un patrón de crecimiento que puede observarse en cualquiera de los subtipos mencionados previamente, caracterizado por la aparición de células fusiformes, diferenciación epitelial y mesenquimal, incremento de la celularidad y atipia celular que proporcionan a la enfermedad un curso sumamente agresivo, con tasas incrementadas de invasión locoregional, metástasis a distancia y mayor actividad proliferativa que otros tipos de CCR (37) (38).

Aunque cada neoplasia renal y cada subtipo se caracterizan por anomalías moleculares y citogénéticas específicas, los acontecimientos genéticos asociados a la progresión del CCR hacia una lesión con rasgos sarcomatoides son poco conocidos. Se cree que los componentes sarcomatoides dentro de un subtipo determinado de CCR pueden corresponder a áreas de dediferenciación cuyo origen se situaría previamente en un área del tumor más diferenciada. Por tanto, el CCR con diferenciación sarcomatoide no es una entidad histológica diferente por sí misma, sino que representa una transformación hacia formas de alto grado en el seno de las diferentes variantes histológicas de CCR. Así, este tipo de diferenciación puede observarse en asociación a CCRc, CCRp, CCRcr o de conductos colectores por lo que sería razonable esperar que los cambios genómicos asociados con el tipo de tumor original se conserven en el seno de las células más indiferenciadas (portadoras de rasgos histológicos de diferenciación sarcomatoide), sin embargo, los diferentes estudios llevados a cabo para determinar el perfil IHC de este tipo de tumores, han obtenido resultados contradictorios, no habiendo podido aclarar por el momento el perfil IHC considerado ideal para caracterizar el CCR con diferenciación sarcomatoide (39).

1.3.10. Carcinoma Medular

El carcinoma renal medular es una entidad poco frecuente y altamente agresiva que afecta a pacientes jóvenes afro-americanos con anemia falciforme o rasgo falciforme, mostrando una predilección por el sexo masculino. Los tumores suelen mostrar una pléyade de patrones histológicos mezclados entre sí, incluyendo áreas sólidas, reticulares, tubulares, trabeculares, cribiformes, arquitectura micropapilar, o morfología de diferenciación sarcomatoide con estroma edematoso y áreas de esclerosis. El perfil IHC de estos tumores incluye la positividad para CK-AE1/AE3 y CAM-5.2, EMA, HIF y antígeno carcinógeno embrionario (CEA), junto con la negatividad para HMWCKs. Así mismo, se ha observado cierto grado de positividad para p53 hasta en el 75% de estos tumores (40).

1.4. Presentación clínica

El CCR constituye una enfermedad de predominio en el varón, con un ratio de 2:1 sobre la mujer. La presentación típica se produce entre la sexta y la séptima décadas de la vida, con un pico de frecuencia situado alrededor de los 60 años (41).

El paciente puede presentar síntomas locales o sistémicos, aunque muchas de las masas renales son asintomáticas y no palpables hasta las últimas etapas de la enfermedad. Los signos y síntomas locales incluyen, entre otros, la hematuria, el dolor en el flanco o la masa abdominal palpable (triada de Guyón). La tríada clásica es poco frecuente (6-10% de los casos) y por lo general presenta implicaciones pronósticas negativas (42).

Los síntomas sistémicos pueden estar relacionados con el desarrollo de metástasis, como el dolor óseo o la tos persistente, o con la aparición de síndromes paraneoplásicos (30% de los casos), cuya base radica en la secreción de determinadas proteínas por parte de las células tumorales, como la hormona paratiroidea (relacionada con la hipercalcemia tumoral), la renina (que causa hipertensión renovascular), la eritropoyetina (que produce poliglobulia), la fiebre o los cuadros de emanciación (síndrome constitucional). Los síndromes paraneoplásicos se encuentran en aproximadamente el 30% de los pacientes con CCR sintomático (43).

La diversidad de síndromes paraneoplásicos relacionados con esta enfermedad es considerable, por lo que históricamente se le ha denominado el “tumor del internista”. El incremento en el empleo de ecografía, tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) abdominal, ha provocado un notable aumento en la detección de este tipo de tumores en estadios precoces (asintomáticos) de la enfermedad (hasta el 50% de los casos), por lo que algunos autores han cambiado la denominación histórica por la de “tumor del radiólogo”, más acorde con la tendencia actual de diagnóstico (43).

1.5. Diagnóstico

Como en cualquier otro proceso, en la actualidad, el diagnóstico del CCR descansa sobre tres pilares fundamentales: la exploración física, la determinación sérica de ciertos productos en el laboratorio y el diagnóstico a través de las pruebas de imagen (43). Además en determinadas situaciones puede ser precisa la realización de una biopsia del parénquima renal que confirme o clarifique la situación en un proceso determinado (44).

1.5.1. Exploración física

El examen físico posee un papel ciertamente limitado en el diagnóstico de CCR. Sin embargo, algunos hallazgos sugieren la necesidad de realizar estudios de imagen complementarios para realizar un diagnóstico adecuado. Entre estos hallazgos destacan la presencia de una masa abdominal palpable, de adenopatías cervicales, de un varicocele no reductible, de edema crónico bilateral distal o signos de redistribución vascular (*caput medusae*) en casos de obstrucción al flujo venoso normal en el contexto de trombosis tumoral asociada (42) (43).

1.5.2. Pruebas de laboratorio

Los parámetros de laboratorio más frecuentemente evaluados en el contexto del CCR son los relacionados con la alteración metabólica adscrita a la presencia de trastornos crónicos de

etiología tumoral (velocidad de sedimentación o lactato deshidrogenasa-LDH), la presencia de metástasis a distancia (fosfatasa alcalina en el caso de metástasis óseas o pruebas de función hepática en el caso de metástasis a este nivel) o síndromes paraneoplásicos (elevación de las transaminasas en el contexto del síndrome de Stauffer, elevación de la calcemia relacionada con la secreción de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH), el incremento o disminución de las cifras de hemoglobina sérica en relación con la anemia de trastorno crónico o la policitemia relacionada con el exceso de producción de renina, entre otros) o la pérdida de función renal (disminución de las cifras de creatinina sérica y tasa de filtración glomerular) determinada por los diferentes trastornos que la generan y al mismo tiempo se consideran origen de determinados procesos neoplásicos (insuficiencia renal crónica-IRC asociada a diálisis en pacientes con EQRA) a este nivel o por la propia sustitución parenquimatosa del tejido normal por tejido neoplásico (43).

La revisión de la literatura señala la necesidad de realización de una estimación de la función renal bilateral por separado en algunos casos concretos, ya que en algunas circunstancias el tratamiento de las lesiones neoplásicas puede conducir o agravar la situación de una IRC preexistente. Así, esta estimación debe contemplarse cuando la preservación de la función renal sea clínicamente importante, como por ejemplo, en casos de tumor renal sobre riñón único o ante la presencia de múltiples tumores de distribución bilateral; cuando la función renal se encuentra comprometida de forma previa (indicado por un aumento de la concentración de creatinina sérica antes del tratamiento) o en pacientes con riesgo potencial de desarrollo de insuficiencia renal a corto-medio plazo en relación a la presencia de comorbilidad asociada (DM, pielonefritis de repetición, litiasis, enfermedad vascular renal o enfermedad renal poliquística del adulto) y relacionada con el desarrollo de IRC entre sus antecedentes (42).

1.5.3. Diagnóstico por imagen

Desde el punto de vista de la imagen, la detección y caracterización de masas renales se ha basado tradicionalmente en el empleo de la ecografía abdominal, la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), de forma que la mayoría de las masas renales pueden ser diagnosticadas con un elevado nivel de precisión mediante el uso exclusivo de estas técnicas (45).

Un dato llamativo es que hasta el 50% de los tumores renales se diagnostican, en la actualidad, mediante ecografía abdominal o TC realizadas en el contexto del estudio por otras condiciones clínicas que poco o nada tienen que ver con el CCR (diagnóstico incidental). La reducción en las tasas de presentación clínica del CCR en fases metastásicas de la enfermedad, derivada, probablemente, de la detección incidental de este tipo de tumores, ha provocado como resultado neto un incremento consecutivo del número de diagnósticos en fases precoces de la misma (46).

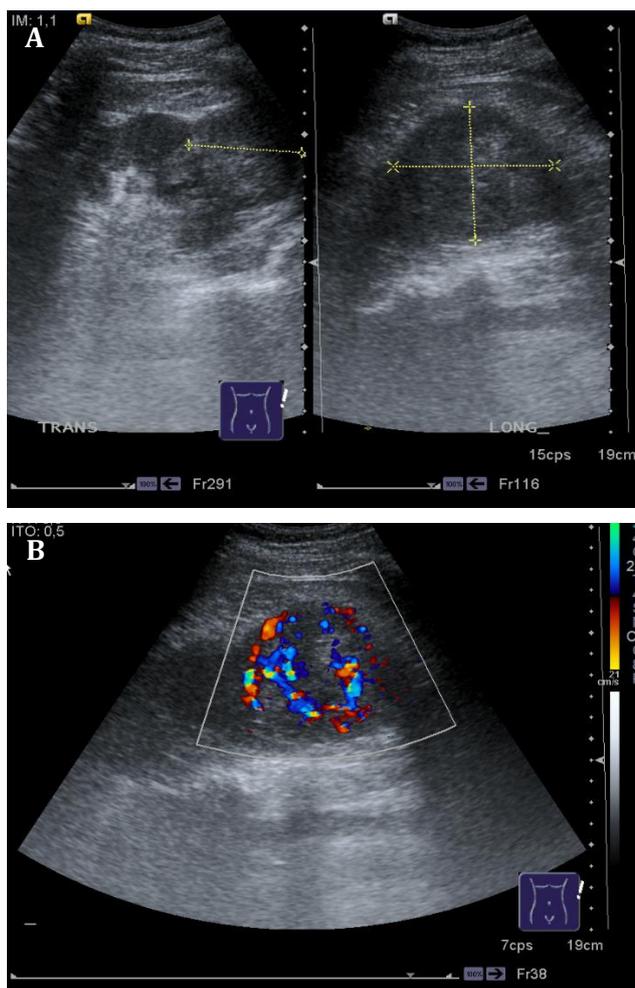


Figura. 4. Ecografía renal. El empleo rutinario de esta técnica de imagen en el diagnóstico de la patología abdominal ha permitido diagnosticar un mayor número de masas renales en fases precoces de la enfermedad favoreciendo una migración hacia formas menos evolucionadas de la enfermedad. La imagen muestra una masa mesorrenal excrecente (A), hipervascularizada en el estudio Doppler (B), compatible con carcinoma renal.

A pesar del incremento observado en la detección de masas renales de pequeño tamaño gracias al empleo rutinario de las técnicas de imagen abdominal, y el consiguiente tratamiento de las mismas en estas fases de la enfermedad, la mortalidad de estos tumores no se ha reducido o, por el contrario, se ha incrementado. Este hallazgo, sugiere que la extirpación quirúrgica de la totalidad de las masas renales puede no reducir la mortalidad global, y de este modo, los abordajes que gozan de una reducción del grado de invasividad, incluyendo entre ellas la simple observación de la evolución natural de las mismas, deben, a día de hoy, mantenerse de forma muy presente en el contexto de lo relacionado con el manejo terapéutico de la enfermedad. Así mismo, estos datos desvían parte de la atención hacia el hecho de que la enfermedad avanzada y metastásica aún es responsable de la mayor parte de las muertes relacionadas con la enfermedad (47).

Además, la imagen puede emplearse para clasificar las masas renales en función de la presencia o no de un componente quístico asociado a la masa. Para la evaluación de las masas renales quísticas se emplea habitualmente la gradación de Bosniak (Tabla 1) (48), que

clasifica el componente quístico de las masas renales en cinco categorías diferentes basándose en determinadas características de su apariencia en las imágenes obtenidas de los mismos.

Tabla 1. Clasificación de Bosniak para las masas renales quísticas: características imagenológicas de cada una de las categorías y correlación con la actitud terapéutica en cada una de ellas.

Categoría de Bosniak	Características	Actitud
I	Quiste benigno simple con una pared muy fina en ausencia de tabiques interiores, calcificaciones o componentes sólidos. Tiene densidad agua y no realza con el material de contraste	Benigno
IIF	Quiste benigno que puede contener algunos tabiques delgados en su interior. Puede existir la presencia de calcificaciones parietales finas. Lesiones inferiores a 3 cm con atenuación alta de manera uniforme, bordes bien definidos y que no realzan con contraste	Benigno
III	Quistes con abundantes tabiques en su interior, algunos de los cuales puede realzar con contraste. Puede existir engrosamiento limitado de los tabiques o la pared del quiste y calcificación de las paredes (nodular o gruesa). No hay elementos blandos que realcen con el medio de contraste. También se incluyen en éste grupo las lesiones renales completamente intraparenquimatosas iguales o inferiores a 3 cm de diámetro de alta atenuación que no realzan con contraste. Los bordes de éstas lesiones se encuentran bien definidos por regla general	Seguimiento. Una pequeña proporción son malignos
IV	Masa quística indeterminada que presenta tabiques irregulares y engrosados de forma disuniforme en los que puede observarse realce con el medio de contraste	Cirugía o seguimiento. Más de un 50% de las lesiones son malignas
V	Lesiones quísticas claramente malignas que contienen componentes de tejidos blandos que realzan claramente con el medio de contraste	Tratamiento quirúrgico recomendado. Lesión de carácter maligno en la mayor parte de los casos

Esta clasificación permite inferir, en base a las mencionadas características, la probabilidad de la existencia de malignidad en una masa de carácter quístico determinada, al mismo tiempo que ofrece al clínico la posibilidad de elegir un tratamiento en base a la mencionada probabilidad.

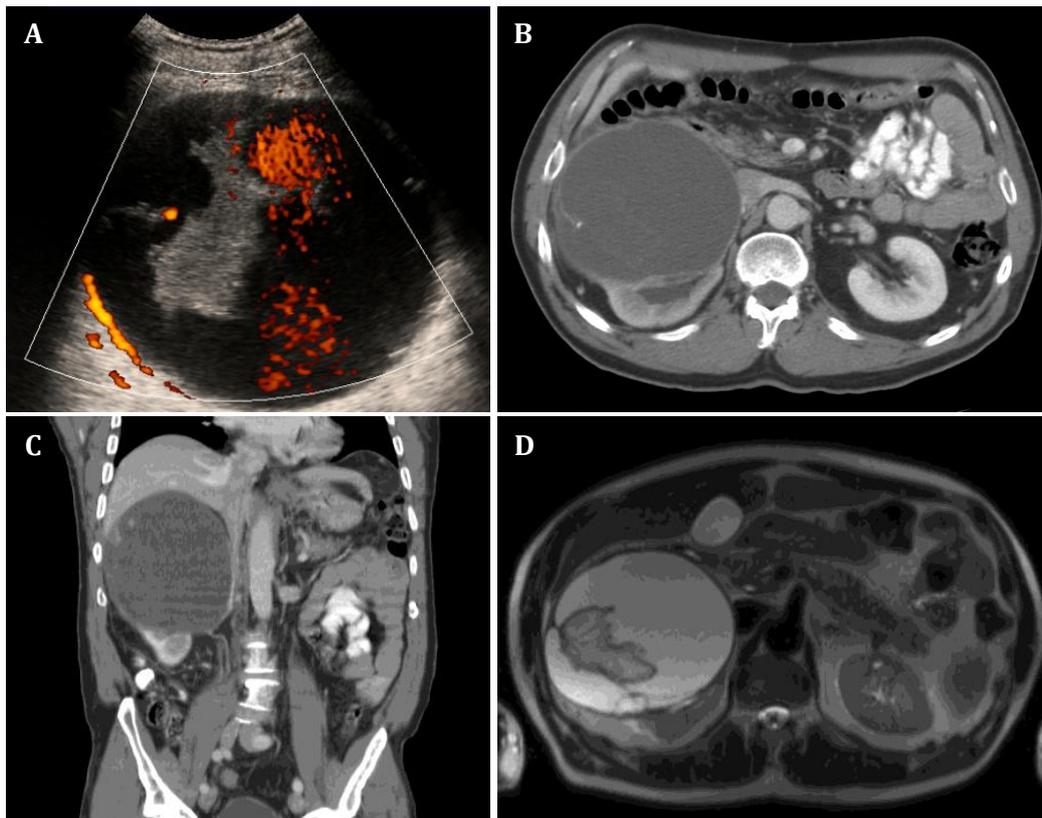


Figura. 5. Caracterización imagenológica de una masa renal quística mediante estudios ecográfico (A), de tomografía computerizada con contraste intravenoso (B y C) y resonancia magnética con contraste (D).

En el caso concreto de las masas renales sólidas, quizá, el criterio más importante para diferenciar entre lesiones de carácter benigno o maligno sea la presencia de realce tras la administración de contraste intravenoso. En este sentido, la ecografía abdominal realizada con contraste puede resultar útil en la caracterización de casos problemáticos específicos, como por ejemplo ante la situación de un fracaso renal crónico en presencia de contraindicaciones relativas para el empleo de medios de contraste habitualmente empleados para el diagnóstico con TC o RM (contrastes yodados o gadolinio). La evaluación de la afectación venosa tumoral, en el contexto de una masa renal, también puede realizarse mediante ecografía Doppler abdominal, ecografía transesofágica pre- e intraoperatoria (con intención de mejorar el rendimiento diagnóstico en situaciones concretas) o ecografía transtorácica (ecocardiografía) (49).

Actualmente, la TC y la RM son los métodos de imagen más frecuentemente empleados para definir las características de una masa renal. La secuencia de imágenes se debe tomar tanto antes como después de la administración del material de contraste intravenoso para que la variación entre ambas fases permita evaluar la presencia de realce con el mismo. El realce con contraste intravenoso se correlaciona con la presencia de enfermedad maligna hasta en el 80% de los casos, a pesar de que las masas de pequeño tamaño o las que aparecen en mujeres jóvenes corresponden con mayor probabilidad a masas de carácter benigno. Algunos tumores benignos, concretamente los angiomiolipomas, pueden diferenciarse del CCR exclusivamente

basándose en las pruebas de imagen. El angiomiolipoma típicamente presenta áreas de grasa densa, cuya aparición es distintivamente inusual en el CCR. Sin embargo, otros tumores benignos, como el oncocitoma, pueden resultar particularmente difíciles de diferenciar del CCR a través de medios clínicos o imagenológicos (46).

En la imagen de TC, la captación de contraste en el seno de la masa renal se determina mediante la diferencia en la lectura del brillo adquirido por unidad de superficie (determinado en unidades Hounsfield-UH), tanto antes como después de la administración de contraste intravenoso. Una diferencia igual o superior a 20 UH se considera suficiente como para establecer que una masa determinada presenta realce con el contraste, y por tanto, probabilidad de que la masa pueda corresponder a una lesión maligna. Para aumentar el grado de precisión diagnóstica, la evaluación debe incluir imágenes en fase de captación nefrográfica, ya que esta permite una caracterización óptima de las masas renales que habitualmente no contrastan en la misma medida que el parénquima renal adyacente. La TC abdominal permite, en la mayoría de los casos una aproximación bastante fidedigna al diagnóstico de CCR, proporcionando al mismo tiempo información sobre la función y morfología del riñón contralateral, la extensión del tumor primario y la probabilidad de diseminación extrarrenal (afectación venosa, aumento de volumen de los ganglios linfáticos loco-regionales y a distancia y la presencia y el grado de afectación hepática, glándulas suprarrenales y otras estructuras intraabdominales). La angiografía mediante TC con contraste (angio-TC) constituye una herramienta muy útil y comúnmente empleada durante la evaluación de casos seleccionados, ya que permite obtener una información muy detallada sobre el suministro vascular renal global y sobre el aporte vascular selectivo de la masa en caso de que este exista (46).

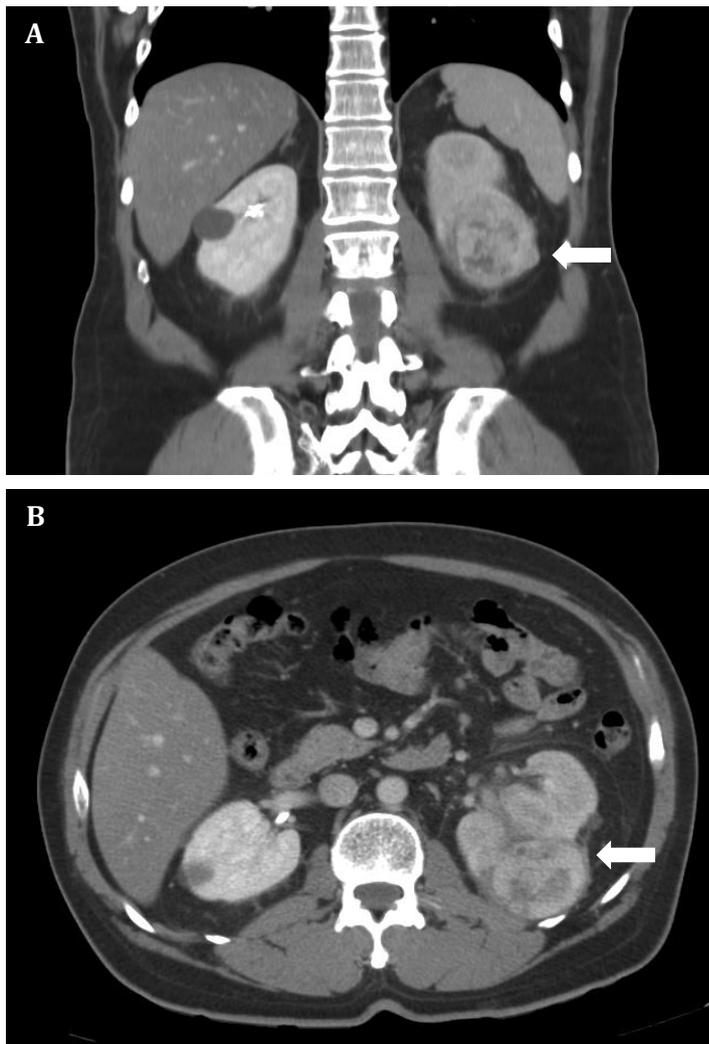


Figura. 6. Imagen de tomografía computerizada (TC). En las imágenes se muestra una masa renal izquierda que se extiende a nivel mesorrenal y del polo renal inferior (A y B; flechas blancas), y que realza con el contraste intravenoso administrado durante la realización de la exploración

Si los resultados de la TC no resultan concluyentes, la RM puede proporcionar mayor cantidad de información a la hora de poner de manifiesto el grado de realce con el contraste de la masa renal o de investigar la presencia de datos que impliquen diseminación local de la enfermedad. En este contexto, la RM se ha demostrado muy útil para determinar de forma precisa tanto la existencia de afectación venosa como sus límites exactos, la probabilidad de que esta afectación incluya la infiltración de la pared de la vena en función del diámetro que esta alcanza en la imagen y, al mismo tiempo, gracias a la diferencia de captación, permite identificar correctamente la diferencia entre el trombo tumoral propiamente dicho y la presencia de trombo sanguíneo asociado a este último. Además, la RM puede jugar un papel determinante en el diagnóstico de este tipo de masas en pacientes que presentan entre sus antecedentes alergia a los medios de contraste yodados o pacientes embarazadas en ausencia de datos que indiquen insuficiencia renal previa, ya que ésta situación puede agravarse si se emplea como medio de contraste el gadolinio (50).

La arteriografía renal selectiva y la cavografía inferior actualmente presentan un papel limitado en el diagnóstico del paciente con sospecha de CCR, generalmente circunscrito a aquellos casos en los que se sospeche afectación venosa y el resto de las pruebas de imagen no resulten del todo concluyentes, pudiendo modificar el diagnóstico de esta afectación el abordaje quirúrgico a realizar (51).

En pacientes con evidencia de insuficiencia renal previa al diagnóstico, debe considerarse la realización de un renograma isotópico, que ponga de manifiesto el grado de función renal aportado por cada una de las unidades a la función renal global, con la intención de optimizar la decisión de cara al tratamiento y valorar adecuadamente la necesidad de preservación de parénquima normal funcionante para que dicho tratamiento no produzca un detrimento sustancial en la función renal del paciente.

El verdadero valor de la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) en el diagnóstico y seguimiento del CCR aún se encuentra en proceso de estudio. Por tanto, en la actualidad, el PET-TC no se considera una prueba de imagen de rutina en la evaluación del CCR (52).

La TC de tórax se considera actualmente como la prueba de imagen más precisa para evaluar la extensión supradiaphragmática en el contexto de las masas renales con sospecha de malignidad, aunque dada la intensa dosificación de radiación ionizante para el paciente, es recomendable que el despistaje referente a la presencia de metástasis pulmonares se realice mediante una radiografía de tórax de rutina, como una alternativa menos invasiva. La mayor parte de las metástasis óseas y cerebrales, presentes en el momento del diagnóstico, son clínicamente evidentes, por lo que, generalmente, no se indica la realización de una TC con ventana ósea o cerebral de forma rutinaria, a menos que el paciente presente en el debut o durante el seguimiento una sospecha clínica razonable de metástasis a estos niveles. Ante dicha sospecha, pueden así mismo emplearse otros procedimientos diagnósticos de imagen cuya información proporcionada sea superponible a la de la TC craneal o con ventana ósea. Pueden por tanto realizarse una gammagrafía ósea y/o una RM cerebral si la evaluación por parte del clínico de los signos y síntomas referidos por el paciente o los análisis de laboratorio lo hacen oportuno (46).

1.5.4. Biopsia renal

El papel de la biopsia renal, en el diagnóstico y el seguimiento de las masas renales, ha renovado su valor nuevamente durante el transcurso de las dos últimas décadas. El diagnóstico y en el seguimiento de pacientes en protocolos de vigilancia activa, así como la realización de, los cada vez más habituales, tratamientos focales en masas de escaso volumen, ha favorecido la tendencia al incremento en el número de indicaciones de biopsia. Del mismo modo, se ha incrementado también el número de biopsias realizadas en el contexto de la enfermedad diseminada. La caracterización histológica y molecular del tipo y el grado tumoral, que ayude a la toma de decisiones de un paciente que debuta con enfermedad diseminada y en el que se pretende comenzar con un protocolo de tratamiento sistémico neoadyuvante, o ante la presencia de una recurrencia local o a distancia susceptible de biopsia, ha favorecido de manera notable este incremento (53).

En la mayoría de las series, los cilindros procedentes de biopsia renal muestran elevada sensibilidad y especificidad en la detección de células malignas, aunque es preciso señalar que entre el 10% y el 20% de las biopsias no resultan concluyentes desde el punto de vista diagnóstico. La caracterización precisa del patrón de tinción o eosinofilia de este tipo de

tumores resulta particularmente difícil ante la ausencia de un material histológico adecuado en cantidad suficiente. A la vista de la caracterización más precisa de las masas renales por las pruebas de imagen actuales y la relativa facilidad para la exéresis de las masas de más pequeño volumen, y dada la dificultad por parte del patólogo a la hora de establecer una evaluación histopatológica adecuada sin suficiente muestra tisular, la biopsia renal no se considera actualmente una prueba de rutina a realizar. Sin embargo, cada vez más, la biopsia de una muestra suficiente de tejido seguida del pertinente análisis inmunohistoquímico y molecular, permite diferenciar de manera significativa entre masas de carácter benigno o maligno, constituyendo actualmente uno de los campos más interesantes y activos de la investigación sobre el CCR (53).

La biopsia tiene como objetivo primordial la determinación precisa de la presencia de malignidad en la muestra remitida para análisis, al mismo tiempo que intenta, si es posible, determinar el tipo y el grado del tejido interpretado como neoplásico. Son raros los casos en los que se hace imprescindible la realización de una biopsia diagnóstica en el contexto de una masa de gran volumen programada previamente para nefrectomía, ya que el valor predictivo positivo del resultado de los hallazgos obtenidos a través de la imagen es tan elevado, que un resultado negativo en la biopsia no alteraría el curso del tratamiento (53).

1.6. Clasificación y estadificación

La estadificación tumoral se realiza generalmente con TC, que permite la evaluación adecuada del grado de infiltración local, la presencia de afectación ganglionar u otras metástasis. La evaluación adecuada de estas características en la pruebas de imagen, permite realizar una caracterización precisa de las masas renales y una clasificación adecuada de las mismas en base al grado de extensión de la enfermedad en un momento determinado (54).

El sistema de clasificación actualmente recomendado para uso clínico y de investigación científica es el proporcionado por las diferentes categorías del TNM. Lógicamente, a medida que el grado de conocimiento avanza, los sistemas de clasificación deben modificarse para adaptarse a la nueva realidad. Por tanto, es posible afirmar que la clasificación TNM se encuentra sujeta a una mejora continua, y que, es esa mejora, la que confiere la flexibilidad necesaria a dicha clasificación para plegarse a los nuevos descubrimientos. Así, la versión definitiva más reciente, que hizo su aparición en 2009, ha introducido cambios notables, con respecto a la previa de 2002, basados fundamentalmente en los datos acerca del pronóstico de la enfermedad, recientemente publicados en la literatura científica.

Tabla 2. Sistema de Clasificación TNM para el Carcinoma de Células Renales (2009).

Sistema de estadificación TNM para el carcinoma de células renales (2009)	
T	Tumor primario
TX	El tumor no puede estadificarse
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor de diámetro mayor inferior a 7 cm confinado al riñón
T1a	Tumor de diámetro mayor inferior a 4 cm confinado al riñón
T1b	Tumor de diámetro mayor situado entre 4-7 cm
T2	Tumor de más de 7 cm de diámetro mayor confinado al riñón
T2a	Tumor de diámetro mayor situado entre 7-10 cm
T2b	Tumor de más de 10 cm de diámetro mayor confinado al riñón
T3	El tumor ocupa vasos venosos principales pero no la adrenal ipsilateral y no existe extensión de la enfermedad fuera de la fascia de Gerota
T3a	El tumor se extiende macroscópicamente hacia la vena renal o sus segmentarias. El tumor infiltra el tejido perirrenal o el seno renal pero no fuera de la fascia de Gerota
T3b	El tumor se extiende sobre la vena cava inferior infradiafragmática
T3c	El tumor se extiende sobre la vena cava inferior supradiafragmática o infiltra la pared venosa de la misma
T4	El tumor se extiende más allá de la fascia de Gerota o infiltra por contigüidad la glándula suprarrenal ipsilateral
N	Ganglios regionales
NX	Los ganglios regionales no pueden estadificarse
N0	No evidencia de metástasis linfáticas regionales
N1	Metástasis en un sólo ganglio regional
N2	Metástasis en más de un ganglio regional
M	Metástasis a distancia
M0	No evidencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

De este modo, el estadio pT1, y su correspondiente sub-estratificación, que fueron introducidos como novedad en 2002, han sido convenientemente validados por diferentes estudios, de forma que ya no se consideran aspectos sujetos a controversia. A pesar de que ha sido menos estudiada, se ha incluido en la última versión una sub-estratificación para el estadio T2, que precisará mayor atención y adecuada validación en lo sucesivo. Desde la versión 2002 de la clasificación TNM, los tumores renales que presentaban infiltración de la grasa del seno renal se han clasificado como estadio pT3a. Sin embargo, la evidencia acumulada al respecto, sugiere que la invasión de grasa del seno renal conlleva un pronóstico, por regla general, peor que la invasión de la grasa perirrenal, relacionado probablemente con la proximidad de la primera a las estructuras vasculares integrantes del hilio renal, y por lo tanto, no deberían encontrarse incluidas en el mismo estadio de la clasificación. Son muchos los estudios que a día de hoy han sugerido que la invasión de la glándula suprarrenal posee un valor pronóstico muy importante, y que los CCR en los que se observa esta característica deberían clasificarse como tumores pT4. Este cambio ya se ha introducido en la versión más actualizada del TNM. En las versiones anteriores del TNM, el grupo pT3b incluía tanto la afectación de la vena

renal como la de la VCI. Como resultado de numerosos estudios sobre el valor pronóstico independiente entre estos dos tipos de afectación venosa, estos se han separado definitivamente en la última versión de la clasificación (54).

Por otra parte, la precisión pronóstica de la subclasificación N1-N2 también ha sido cuestionada, pero aún no se han llevado a cabo modificaciones sustanciales en la versión revisada de la clasificación. Por último, y no menos importante, es preciso señalar, que para una adecuada caracterización y estadificación en lo referente a la categoría M de los pacientes afectados de CCR, debería realizarse un estudio pre-operatorio de imagen exhaustivo que proporcionase una precisión diagnóstica óptima con la mínima dosis de radiación imprescindible para el paciente. En la actualidad, el protocolo de diagnóstico más aceptado es el que incluye la realización de una TC abdominal y una radiografía simple de tórax, pruebas a las que podrían sumarse estudios específicos para la valoración adecuada de la presencia de metástasis en función de los signos y síntomas referidos por el paciente o los hallazgos aportados por el laboratorio (54).

1.7. Tratamiento quirúrgico

1.7.1. Masas renales de pequeño tamaño (55)

Las masas renales de tamaño igual o inferior a 4 cm que presentan realce en la TC con contraste intravenoso, deben considerarse altamente sugestivas de cáncer de células renales. El manejo terapéutico de este tipo de masas ha sido objeto de gran controversia durante la última década. El potencial maligno de este tipo de lesiones asumido en el pasado, basado fundamentalmente en una comprensión de la historia natural de la enfermedad muy rudimentaria, favoreció que estas masas se tratasen quirúrgicamente mediante nefrectomía radical o parcial. La nefrectomía parcial se prefería como tratamiento de elección siempre y cuando se objetivasen indicaciones imperativas o relativas, tales como la presencia de tumor en ambos riñones, la presencia de enfermedad en riñón único o en aquellos pacientes aquejados de una enfermedad renal crónica que pudiesen empeorar su función renal tras la intervención a medio o largo plazo (56) (57)

Actualmente, se ha demostrado que la nefrectomía parcial electiva posee unos resultados oncológicos superponibles a los de la cirugía radical en pacientes apropiadamente seleccionados, portadores de masas renales de pequeño volumen. Para su realización se requiere una destreza técnica considerable. Sin embargo, las técnicas de cirugía conservadora del parénquima se han difundido de forma considerable. Los pasos fundamentales incluyen la oclusión temporal de la vascularización renal, la excisión tumoral con un margen de parénquima sano adecuado, el cierre del sistema colector y la reaproximación de los bordes de la cápsula renal. Las complicaciones quirúrgicas más habituales en este tipo de intervenciones son la hemorragia intra- y postoperatoria (1%) y la fístula urinosa (3-5%). La nefrectomía parcial en la actualidad puede realizarse mediante abordaje laparoscópico. Los requerimientos técnicos requeridos para este tipo de intervenciones son elevados, prefiriéndose el empleo de cirugía abierta para los casos más complejos desde el punto de vista técnico (como la presencia de enfermedad a nivel del hilio renal o su realización en los casos de riñón único). La exéresis mediante nefrectomía parcial se considera actualmente de elección como tratamiento quirúrgico de las masas renales de pequeño tamaño (56) (57).

Los estudios más recientes sugieren cierto grado de heterogeneidad entre las masas renales de pequeño tamaño, hecho que ha condicionado el incremento de la complejidad de su tratamiento. Cerca del 20% de estas masas son de carácter benigno, el 60% son probablemente variantes de curso indolente, y sólo un 20% de las mismas pueden considerarse tumores potencialmente agresivos. En un meta-análisis que incluyó casi 300 pacientes en los que no se realizó intervención quirúrgica, la media de crecimiento de estos tumores fue únicamente de 0.28 cm anuales, y sólo se observaron metastásis en menos del 1% de los casos. Entre las limitaciones del citado estudio cabe destacar una media de seguimiento de 2-3 años en la mayoría de los casos, un sesgo de selección hacia pacientes añosos (media de edad de 73 años) o frágiles y masas homogéneas bien circunscritas. Los hallazgos aportan información importante acerca de la historia natural de los tumores renales de pequeño tamaño y abogan a favor de una estrategia de tratamiento menos invasivo en pacientes de cierta edad o en aquellos que presentan elevado riesgo quirúrgico.

Otra de las modalidades de tratamiento que ha ido aumentando su número de adeptos es la ablación térmica, que consiste en la destrucción del tejido tumoral sometiendo a temperaturas extremas, obviándose así la necesidad de cirugía. Este tratamiento puede llevarse a cabo mediante crioablación o a través de ablación mediante radiofrecuencia, las cuales pueden administrarse de forma percutánea o mediante abordaje laparoscópico (58).

El abordaje laparoscópico se prefiere en aquellos casos que precisan de la movilización de estructuras adyacentes para evitar su lesión durante la administración de la energía térmica. Las limitaciones de la administración de este tipo de tratamiento incluyen la elevada tasa de recurrencia a nivel local si estas estrategias se comparan con la exéresis quirúrgica parcial, la ausencia de criterios radiológicos adecuadamente definidos para considerar que la intervención puede considerarse un éxito y el hecho de que la cirugía de rescate en casos de fracaso del tratamiento puede ser extremadamente compleja debido a la reacción fibrosa secundaria al procedimiento inicial. Además, actualmente sólo disponemos de datos correspondientes a periodos de seguimiento a medio y corto plazo, por lo que su eficacia oncológica a largo plazo aún no se ha establecido correctamente. El tamaño tumoral es, así mismo, un factor limitante importante, ya que la ablación térmica de masas superiores a los 3-5 cm presenta cierto grado de complejidad. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la indicación de tratamiento mediante ablación térmica comporta inexcusablemente una selección muy sensata del perfil del paciente, hecho que goza de gran importancia en la actualidad. El mejor candidato lo constituiría el paciente de edad elevada y aquel paciente con comorbilidad sustancial que aunque no buen candidato a cirugía convencional desee una actitud proactiva hacia la enfermedad que padece (58) (59)(60) (61).

La máxima a la que adscribirse en el tratamiento de las masas renales de pequeño tamaño debe ser el adecuado control oncológico de la enfermedad paralelo a la mayor preservación de función renal posible. La nefrectomía radical puede llevarse a cabo mediante abordaje laparoscópico, cuya aceptación se ha ido incrementando en los últimos años tanto por parte del paciente como del cirujano, pero actualmente debe considerarse una actitud de sobretratamiento ante masas renales de pequeño tamaño. La literatura disponible muestra que la nefropatía crónica es mucho más frecuente tras la realización de una nefrectomía radical que tras la realización de una nefrectomía parcial, aún en presencia de función renal conservada en el riñón contralateral y cifras de creatinina basal normales previas al tratamiento. Se ha observado un deterioro de la función renal leve (tasa de filtración glomerular <60 mL/min) o moderado (tasa de filtración glomerular <45 mL/min) en el 65% y el 36% respectivamente, de los pacientes sometidos a nefrectomía radical, comparados con cifras del 20% y el 5% respectivamente, en los pacientes sometidos a nefrectomía parcial. Los resultados procedentes

de otros estudios presentan una asociación directamente proporcional entre la nefropatía crónica y el riesgo incrementado por el ingreso hospitalario, la morbilidad cardiovascular y el riesgo de muerte tras excluir los factores de confusión. De forma conjunta estos datos enfatizan aún más que el tratamiento de las lesiones renales de pequeño tamaño debe proporcionar un adecuado control oncológico mientras se conserva la mayor cantidad de unidades funcionales posible en el riñón (62) (63, 64).

De manera resumida, estos resultados sugieren que para el tratamiento adecuado de las masas renales de entre 4-7 cm debe considerarse la nefrectomía con conservación de parénquima si la disposición y la localización del tumor son susceptibles de esta modalidad de tratamiento (nefrectomía parcial), ya que los resultados oncológicos son superponibles si la selección del candidato para este tipo de abordaje es la adecuada (65) (66, 67) **(68)**.

1.7.2. Enfermedad localmente avanzada y metastásica

Los tumores de tamaño superior a los 7 cm y aquellos que presentan características de infiltración local poseen mayor probabilidad potencial de malignidad. Se ha observado que entre el 5-10% de los CCR infiltran el sistema venoso dando lugar a los denominados trombos tumorales, que en algunos casos alcanzan la vena cava inferior de forma variable llegando incluso a la aurícula derecha (69)

El CCR constituye de forma predominante una enfermedad para la que la cirugía radical no sólo está justificada, sino que puede considerarse especialmente indicada en los casos de enfermedad localmente avanzada. Deben realizarse todos los esfuerzos disponibles para obtener una exéresis quirúrgica completa, presumiendo que el paciente es un candidato adecuado para la misma y que no se comprometen estructuras vitales durante el desarrollo de esta. Los tumores localmente avanzados se tratan de forma típica mediante nefrectomía radical, que en ocasiones precisa de la exéresis de estructuras adyacentes, aislamiento y oclusión temporal de la vascularización regional y excisión del trombo tumoral asociado si este se presenta. Pueden obtenerse tasas de curación que alcanzan el 40-60% a 5 años (en caso de no evidenciarse metástasis al diagnóstico) si se mantienen estas premisas de radicalidad (70).

Los factores de recurrencia de enfermedad tras la intervención son fundamentalmente el estadio y el grado del tumor en el momento del diagnóstico, a los que actualmente se han sumado el status performance preoperatorio y la presencia de síntomas relacionados con la enfermedad. Se han probado diversos tratamientos sistémicos en este contexto que incluyen estrategias basadas en inmunoterapia, raditerapia y tratamiento hormonal, pero ninguno de ellos ha mostrado eficacia en el control de la enfermedad en ensayos clínicos aleatorizados. De este modo, la observación constituye la modalidad de tratamiento más habitual tras la cirugía radical, independientemente del riesgo de recurrencia. Actualmente se encuentran en estudio algunos agentes quimioterapéuticos dirigidos a las vías de señalización intracelular que podrían tener utilidad como tratamiento adyuvante (71).

La nefrectomía radical en el contexto de la enfermedad metastásica (denominada nefrectomía para la reducción de masa tumoral o citorreductora) se considera actualmente indicada como parte integrante de una estrategia de tratamiento multimodal. Esta forma de proceder se encuentra avalada por los hallazgos obtenidos a partir de dos ensayos en fase III en los que los pacientes con CCR metastásico eran asignados de forma aleatoria a la realización o no de nefrectomía radical tras la administración de interferón alfa. En un análisis combinado de estos

trabajos, se observó una media de supervivencia global de 13.6 meses (IC 95% 9.7-17.4) en los pacientes asignados a nefrectomía frente a una media de supervivencia global de 7.8 meses (IC 95% 5.9-9.7) en los pacientes tratados únicamente con interferón (RR 0.69; 0.55-0.87; p=0.002). El mecanismo exacto sobre el que se rige este efecto beneficioso se desconoce actualmente. Las hipótesis más barajadas establecen que la nefrectomía citorreductora podría eliminar el origen de una serie de factores de crecimiento necesarios para el desarrollo tumoral o la fuente de una serie de citocinas con potencial inmunosupresor, aunque no se dispone de datos sólidos al respecto. Por otro lado, la cirugía con intención reductora de enfermedad podría disminuir la cantidad total de enfermedad en un momento determinado, endenteciendo la progresión y por tanto la acumulación de enfermedad en cantidad suficiente como para producir la muerte del paciente. El paradigma citorreductor continúa siendo el fundamental a día de hoy, aunque aún no se han desarrollado estudios prospectivos en pacientes que posteriormente vayan a ser tratados con las nuevas moléculas diana radicalidad (71).

A pesar de que la nefrectomía citorreductora parece beneficiar a gran cantidad de pacientes con enfermedad metastásica, no se considera un tratamiento con intención curativa, y no debe realizarse de forma indiscriminada. Los pacientes que más se beneficiarían de esta estrategia son aquellos que presentasen la mayor parte de la enfermedad en el riñón o sus inmediaciones (p.e. >75%), poseiesen un status performance en el debut con funciones cardíaca y pulmonar adecuadas y en los que no se evidenciasen metástasis en el sistema nervioso central o los pulmones (con raras excepciones a estos preceptos). La otra consideración fundamental hace referencia a la reseccabilidad quirúrgica, particularmente si el tumor se encuentra en íntimo contacto o infiltrando estructuras vitales, englobando al hilio renal u otros factores que puedan sumar complejidad al procedimiento. Los protocolos que integran la cirugía con el tratamiento sistémico de manera óptima en los pacientes con enfermedad avanzada se encuentran aún en estudio. Actualmente se encuentran en desarrollo ensayos dirigidos a la investigación del papel de la cirugía citorreductora en el contexto del tratamiento con los nuevos agentes quimioterapéuticos (72).

En aquellos pacientes con enfermedad metastásica circunscrita puede considerarse la metastasectomía, aunque este grupo corresponde a una minoría (2-3%) de los casos. Los factores pronósticos favorables a considerar para llevar a cabo un abordaje de estas características incluyen la posibilidad de resección completa (p.e., metástasis pulmonar solitaria) y la constatación de un periodo largo de tiempo entre el diagnóstico y tratamiento inicial con intención curativa y el desarrollo de metástasis, que indicaría un curso indolente de la enfermedad reforzado la probabilidad de que la metástasis observada fuese verdaderamente única. Los pacientes con factores pronósticos favorables pueden alcanzar una supervivencia a 5 años de hasta el 30% con la metastasectomía, de modo que la resección de metástasis debe ser considerada en pacientes con CCR muy seleccionados.

1.8. Tratamiento sistémico

Los pacientes que debutan o desarrollan metástasis a lo largo del curso evolutivo del CCR, en los que no se encuentra indicado el tratamiento quirúrgico de rescate de la enfermedad residual pueden ser considerados candidatos a tratamiento sistémico. Aunque actualmente se dispone de agentes activos para el tratamiento de la enfermedad metastásica, su incapacidad generalizada para producir respuestas completas de carácter duradero hacen que el tratamiento con estos agentes en la actualidad deba mantenerse de forma crónica. Así, los beneficios del tratamiento deben balancearse adecuadamente frente a la cantidad total de

tratamiento necesario, incluyendo epígrafes que corresponderían a la toxicidad renal tanto aguda como crónica, el tiempo total de tratamiento y la durabilidad de la respuesta al mismo y el coste global que este supone. Para el pequeño grupo de pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen y lento crecimiento, el objetivo principal de control oncológico de la enfermedad y optimización de la calidad de vida puede alcanzarse manteniendo una actitud no activa hasta obtener una evidencia razonable de progresión de la enfermedad desde el punto de vista de la imagen.

Los fármacos derivados de la progesterona, como el acetato de medroxiprogesterona, se han evaluado para su uso en esta subpoblación de pacientes. En este contexto, se publicaron resultados favorables de diferente entidad acerca de la regresión de la enfermedad o la reducción sintomática siempre en pacientes con enfermedad muy avanzada o muy sintomáticos. En la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos llevados a cabo, se obtuvieron resultados con tasas de respuesta bajas de manera uniforme. Actualmente, los fármacos derivados de la progesterona pueden ser útiles en la paliación de los síntomas, pero no se ha demostrado que posean ningún efecto beneficioso antitumoral. La experiencia acumulada con los protocolos de quimioterapia empleados hasta la fecha ha mostrado escaso beneficio con tasas de respuesta cercanas al 5-6% de respuesta objetiva. Los tratamientos de combinación producen tasas de respuesta relativamente modestas cercanas al 10-15%. De forma similar, la administración de agentes quimioterapéuticos y citocinas en combinación no se ha demostrado superior a la administración de citocinas de forma aislada en los ensayos clínicos fase III más recientes. En resumen, puede afirmarse que en la actualidad los protocolos de quimioterapia poseen un papel limitado en el tratamiento del CCR metastático, aunque los esfuerzos deben dirigirse hacia la búsqueda de agentes nuevos, combinaciones diferentes de los ya conocidos y adecuada selección del candidato ideal para un determinado régimen (73) (74)(75).

1.8.1. Inmunoterapia

La asociación de interleucina-2 (IL-2) e interferón se ha considerado el estándar de tratamiento para la enfermedad metastásica hasta prácticamente la actualidad (76). A pesar del empleo de estos fármacos durante más de 20 años, la efectividad de estos dos agentes aún continúa siendo controvertida. Algunos estudios importantes han caracterizado convenientemente el empleo de la inmunoterapia en el contexto del CCR metastático. La IL-2 administrada en bolo a alta dosis al principio generó gran expectación y entusiasmo, aunque posteriormente el beneficio de su administración a alta dosis no pudo comprobarse en los siguientes ensayos comparándolo con la administración del mismo fármaco a dosis bajas (77) (78).(79) (80) (81) (82) (83).

Es importante destacar que pueden obtenerse respuestas duraderas en casi el 8% de los pacientes, hecho que permitió un tratamiento diferencial sobre este tipo de pacientes y que sirvió para que la FDA (Food and Drug Administration) permitiese su aprobación en los Estados Unidos. A pesar de su asociación al síndrome de fuga capilar, la IL-2 continúa considerándose una opción de tratamiento viable reservada para pacientes con status performance adecuado y comorbilidad aceptable. La investigación se ha dirigido actualmente a la identificación del fenotipo molecular que permite la respuesta a este agente. Los resultados obtenidos hasta el momento muestran que la expresión elevada de una proteína cuya transcripción se ha relacionado con el gen VHL, la CAIX, puede resultar de cierta importancia en la respuesta a la IL-2. Algunas de las características histopatológicas del tumor renal primario pueden ayudar a identificar aquellos pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con este fármaco.

Los resultados obtenidos a partir de dos ensayos clínicos han demostrado que el interferón alfa puede incrementar la supervivencia de estos pacientes cuando se compara con la

administración de acetato de medroxiprogesterona o vinblastina. Los hallazgos de los meta-análisis también apoyan el empleo de este fármaco en pacientes con CCR metastático. En base a estos resultados el interferón se ha empleado como patrón de tratamiento frente al que comparar los nuevos agentes cuya misión es la de interferir con la enfermedad en fase metastásica (84) (85).

La combinación de regímenes de baja dosis de IL-2 e interferón mejora las tasas de respuesta y de progresión libre de enfermedad frente a cualquier agente aislado, pero la supervivencia global no se ha demostrado que aumente con el tratamiento de combinación. Además, el cambio de medicación a cualquiera de las dos citocinas después del empleo de una de ellas tampoco ha resultado eficaz. El papel del tratamiento de combinación se ha estudiado también en subpoblaciones de riesgo intermedio. El empleo de esta combinación no ha demostrado incrementar la tasa de progresión libre de enfermedad o la supervivencia global frente al acetato de medroxiprogesterona aislado. Este último ensayo desvía la atención al hecho de que, con el empleo de elevadas dosis de IL-2, es precisa una selección muy ajustada del paciente. La identificación de predictores biológicos, clínicos o de ambos, de respuesta a este tipo de tratamiento, continúa actualmente siendo un área de intensa investigación. Como se mencionaba anteriormente, la administración de regímenes de quimioterapia en asociación con citocinas, a pesar de las elevadas tasas de respuesta inicial y los beneficios teóricos aportados por ensayos de pequeño volumen, no han mostrado beneficios reales frente a la administración de citocinas de forma aislada en ensayos aleatorizados de cierto volumen. Los resultados de estos últimos ensayos han demostrado un beneficio modesto mediante el empleo de citocinas en monoterapia en cohortes no seleccionadas, y sugieren que el mayor beneficio se obtiene al administrarse a determinadas subpoblaciones de pacientes con factores de buen pronóstico, en los que se objetivan remisiones de carácter duradero. El papel de las citocinas en la actualidad para el tratamiento del CCR metastático debe recomendarse en estas subpoblaciones de pacientes o, si se desea, en combinación con los nuevos agentes quimioterapéuticos de los que hoy disponemos (86) (87) (88) (89).

1.8.2. Nuevos fármacos “diana”

La premisa sobre la que se asienta el tratamiento con los agentes diana en oncología consiste en la capacidad que demuestran estos fármacos para inhibir las vías de señalización intracelular que favorecen la oncogénesis y el desarrollo tumoral. El incremento en la comprensión de la biología molecular del CCR han permitido la identificación de las vías de señalización relacionadas con el VEGF y el receptor de la rapamicina de los mamíferos (mTOR) como conductos de señalización muy importantes a los que dirigir los agentes terapéuticos para frenar la progresión y el desarrollo de la enfermedad. La patogénesis de este tipo de neoplasias se ha elucidado gracias al descubrimiento del gen VHL a partir de familias con síndrome de von Hippel-Lindau (90) (91).

El gen VHL es un gen supresor en el que la inactivación bialélica proporciona un fenotipo tumoral determinado. Uno de los alelos pierde su actividad en relación a una delección (también conocida como pérdida de la heterocigosidad) que puede observarse en más del 90% de las formas esporádicas del CCR. El otro alelo normal del gen VHL se pierde mediante una mutación genética (que ocurre en aproximadamente el 50% de los casos) o a través de una metilación que silencia la actividad de este alelo (observada en el 5-10% de los casos). El gen VHL codifica la proteína de von Hippel-Lindau, la cual constituye un componente del complejo de la ubiquitina-ligasa E3 cuya diana es un factor de transcripción crucial inducible por hipoxia,

denominado HIF, que a su vez favorece la ubiquitinización y la degradación mediada por el proteasoma.

Si el gen VHL se inactiva, se produce una proteína de von Hippel-Lindau defectuosa y el factor inducible por hipoxia (HIF) no se degrada normalmente. Esta proteína es incapaz de unirse al HIF en condiciones de hipoxia tisular, lo que favorece el desarrollo de CCR y otros tumores sólidos. El HIF es capaz de trasladarse al núcleo en estas condiciones y favorecer la transcripción de varios genes que presentan un papel central en la progresión tumoral. La activación de la vía de mTOR también favorece la activación de HIF. Las dianas de HIF incluyen a los genes que codifican al VEGF, al factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de transformación alfa y el factor de crecimiento de fibroblastos básico.

1.8.2.1. Fármacos inhibidores de VEGF

Sunitinib. El Sunitinib (Sutent, Pfizer, New York, NY) es una molécula de bajo peso, que actúa como inhibidor de la porción tirosina-kinasa de la familia de receptores VEGF. Este fármaco ha demostrado respuestas duraderas tras la administración de 50 mg al día vía oral durante 4 semanas con un periodo de lavado posterior de otras dos semanas (ensayo en fase II) y tras tratamiento con protocolos basados en la administración de citocinas. Los resultados obtenidos en los ensayos en fase II y III, en los que se comparó la eficacia de este nuevo agente terapéutico frente a interferón alfa sugieren que el nuevo tratamiento incrementa la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica, y por lo tanto este nuevo fármaco ha emergido como agente de primera línea en el tratamiento del CCR metastático. El Sunitinib genera tasas de respuesta objetivas de mayor entidad que otros agentes aún considerando sus efectos colaterales como la fatiga, el síndrome pie-mano, la diarrea, la hipertensión inducida por el fármaco o el hipotiroidismo. Además se ha objetivado una disminución de la función del ventrículo izquierdo en un pequeño subgrupo de pacientes con el uso continuado del fármaco (92) (93). (94) (95) (96) (97).

Sorafenib. El Sorafenib (Nexavar, Bayer, West Haven, CT) es una molécula de bajo peso molecular cuya actividad esta dirigida a la inhibición de VEGF y los receptores relacionados con este, que además posee actividad frente a una raf-kinasa protagonista en la vía de señalización intracelular. Ha demostrado incrementar el intervalo libre de progresión en ensayos clínicos fase III mediante la administración de 400 mg vía oral cada 12 horas. Estos resultados, contrastan con los obtenidos en un pequeño ensayo en el que se aleatorios a los pacientes al tratamiento con Sorafenib a dosis terapéuticas o a interferón alfa, y en el que no se obtuvieron resultados positivos. La razón por la que no se obtuvieron los resultados esperados aún se desconoce, pero se ha atribuido probablemente a una inhibición más débil del receptor VEGF que la que se produce con el Sunitinib. La toxicidad observada con este fármaco es superponible a la demostrada con el Sunitinib, aunque quizá levemente menor en severidad. A pesar de estos resultados, en algunos pacientes es considerado como tratamiento de primera línea por el perfil de efectos secundarios o la comorbilidad/tolerancia del paciente. En el resto de los casos constituye la segunda línea de tratamiento. Es precisa la identificación del perfil de paciente que más se beneficia con el tratamiento con Sorafenib como fármaco de primera línea, objetivo aún por determinar en futuros ensayos clínicos (98) (99) (100) (101) (102) (99)

Bevacizumab. El Bevacizumab (Avastin, Genetech, San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína VEGF circulante y la neutraliza. La actividad de este fármaco en el CCR fue observada de forma inicial en ensayos clínicos de bajo volumen de pacientes. En uno de los ensayos multiinstitucionales internacionales llevados a cabo hasta el momento se ha identificado a este fármaco como una de las líneas de tratamiento más robustas frente al CCR metastático, comparándose una vez más la combinación de tratamientos frente a un tratamiento alternativo con interferón alfa en monoterapia. La contribución del interferón al efecto antitumoral observado aún se desconoce. Por otra parte, se ha observado que la combinación de tratamientos, es más tóxica que el empleo de cualquiera de los dos fármacos en monoterapia. Los efectos más notables observados hacen referencia a la fatiga, la anorexia, la hipertensión y la proteinuria. Debido a este hecho, la administración de Bevacizumab junto a interferón debe balancearse adecuadamente en el contexto del riesgo y beneficio para cada caso particular. El tratamiento de combinación con estos fármacos se encuentra aprobado en Europa, pero no aún en Estados Unidos. Actualmente constituye una de las alternativas de primera línea para el tratamiento del CCR metastático (103) (104). (105)

1.8.2.2. Fármacos inhibidores de mTOR

Temsirolimus. El Temsirolimus (Torisel, Wyeth, Collegeville, PA) es un inhibidor de mTOR, una de las moléculas con más peso en las vías de señalización intracelular relacionadas con la oncogénesis del CCR. Ha demostrado actividad en ensayos clínicos fase II frente a tumores renales de mal pronóstico resistentes al tratamiento con otros fármacos. Actualmente se emplea como fármaco de segunda línea en el tratamiento de los tumores renales en los que la administración de regímenes terapéuticos basados en citocinas o inhibidores de VEGF no ha sido eficaz, o de primera línea en aquellos pacientes que presentan factores de mal pronóstico, como status performance de Karnofsky inferior al 80% en el debut, LDH superior a 1.5 veces el valor de referencia determinado en el laboratorio, disminución de las cifras de hemoglobina basal inferiores a las establecidas por el laboratorio como normales, concentración de calcio sérico corregido superior a 2.5 mmol/L, intervalo de tiempo hasta el inicio del tratamiento sistémico inferior a un año y al menos presencia de tres localizaciones de metástasis diferentes en las pruebas de imagen. La inhibición de mTOR parece relacionada con la dosis administrada a la luz de diferentes ensayos llevados a cabo. La dosis actualmente recomendada es de 25 mg mediante administración intravenosa a la semana. Los efectos adversos más frecuentemente observados con su administración incluyen la anemia severa, la astenia y la disnea condicionada por una neumonitis relacionada con el tratamiento. La elevación de las cifras de colesterol, lípidos y triglicéridos son también frecuentes con el empleo de Temsirolimus, dado que la inhibición de mTOR presenta una actividad de cierto protagonismo en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Basándose en los datos obtenidos de los ensayos mencionados, esta molécula se ha aprobado para su administración en pacientes con CCR metastático que presenten factores de mal pronóstico. Actualmente, su aplicabilidad al subgrupo de pacientes que no presentan dichos criterios, precisa la realización de nuevos ensayos fase III (106) (107)

Everolimus. Además, se ha observado un incremento de la supervivencia libre de enfermedad con el Everolimus (RAD001, Florham Park, NJ), otro de los análogos de la rapamicina, frente a la administración de placebo, en pacientes que previamente fueron tratados con Sunitinib, Sorafenib o ambos. Estos datos apuntan a los inhibidores de mTOR como agentes terapéuticos de gran relevancia en el tratamiento del CCR metastático (108)

1.8.3. Estrategias de tratamiento para el CCR metastático

Dada la disponibilidad de diferentes agentes terapéuticos para el CCR metastático, cada uno de los cuales con diferente perfil de actividad y efectos adversos, podemos disponer de diferentes estrategias de tratamiento iniciales para este tipo de enfermedad. La elección del tratamiento, requiere la valoración adecuada de los riesgos de la administración de cada uno de los fármacos mencionados, frente al beneficio potencial que se desea obtener.

El objetivo del tratamiento en el paciente con CCR metastático al debut debe ser maximizar el beneficio terapéutico global, lo que implica el enlentecimiento de la adquisición de la carga de enfermedad considerada letal, al mismo tiempo que se obtiene la mayor calidad de vida posible para el paciente. Este objetivo hace necesario ajustar, según la ecuación riesgo/beneficio, el tratamiento adecuado para cada caso particular, percibiendo por parte del terapeuta la inexistencia de criterios sólidos para la predicción de una respuesta potencial en un paciente determinado y probablemente siendo precisa la administración de protocolos de tratamiento secuenciales en la mayoría de los casos. Otro aspecto de carácter importante es el referente al capítulo del coste por tratamiento frente al beneficio que se desea obtener, para lo cual serán necesarios ensayos dirigidos a valorar el aspecto económico de dichos tratamientos en un futuro. Así mismo, es precisa la investigación en profundidad que permita identificar los perfiles fenotípicos más adecuados de los pacientes a los que administrar un fármaco determinado.

Los estudios retrospectivos de los que disponemos indican cierto grado de respuesta ante dichos protocolos, aunque no disponemos aún de los resultados de los ensayos prospectivos que se encuentran en marcha. A pesar de la ausencia de los resultados de dichos ensayos, se ha adoptado unánimemente el empleo de los inhibidores de VEGF como fármacos de primera línea en el tratamiento del CCR metastático. Es imprescindible disponer de los resultados de los ensayos prospectivos para valorar positiva o negativamente el algoritmo actual de tratamiento con estos fármacos (109) (110)

1.9. Carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral

El carcinoma de células renales (CCR) constituye el 2-3% de todas las enfermedades malignas del adulto, representando la tercera de las enfermedades neoplásicas genitourinarias en frecuencia y la más letal de todas las patologías uro-oncológicas. Esta enfermedad presenta una propensión significativa para la afectación vascular. Este particular tropismo por el sistema venoso facilita su propagación a través de la vena renal y la vena cava inferior, generando una forma especial de enfermedad localmente avanzada denominada trombo tumoral. La afectación venosa se encuentra presente entre el 4-10% de la totalidad de casos de CCR . A lo largo de los últimos años ha existido un gran debate acerca del significado pronóstico de esta entidad. Actualmente, la mayor parte de los autores coincide en señalar que la presencia de trombosis tumoral no condiciona *per se* el pronóstico de estos pacientes si el tejido neoplásico puede extirparse completamente, aunque parece claro que niveles anatómicos de trombosis más proximales corresponden a estadios tumorales más avanzados y por tanto un peor pronóstico implícito (111)

La evidencia previa ha mostrado que la resección agresiva produce remisión completa de la enfermedad a largo plazo con cifras de supervivencia global que alcanzan el 68% a 5 años en los candidatos a cirugía más favorables. Un incremento en la comprensión de la biología subyacente al CCR ha permitido avances notables en el manejo de esta enfermedad en la última década, aunque hasta la fecha, el único tratamiento que ha demostrado mejorar las cifras de supervivencia libre de enfermedad es la cirugía (112).

La innovación en este campo ha revolucionado la aproximación terapéutica a estas lesiones con la aparición de abordajes cada vez menos invasivos (aunque manteniendo todos los preceptos de radicalidad oncológica) que junto a un mejor manejo perioperatorio del paciente han favorecido una disminución significativa de la morbi-mortalidad asociada a este tipo de intervenciones (113) (114).

1.9.1. Presentación clínica

Aunque el empleo cada vez más prevalente de las técnicas de imagen ha permitido el diagnóstico de un número mayor de masas renales de pequeño tamaño asintomáticas, la extensión intravenosa del CCR genera síntomas (locales o sistémicos) hasta en el 95% de los casos, frente al 63% en los que se observa algún tipo de sintomatología cuando no se encuentran afectados los grandes vasos retroperitoneales. Hasta el 35% de los casos con afectación venosa tumoral presentan al debut hematuria, dolor abdominal (17%), síndrome constitucional (9%) o masa palpable en el flanco (2%) (112).

1.9.2. Factores pronósticos

Uno de los avances más importantes en el contexto del CCR ha sido el discernimiento y la comprensión de que esta enfermedad no es en realidad única, sino que por el contrario se encuentra constituida por un amplio abanico de procesos englobados en un cajón de sastre con diferencias morfológicas y ultraestructurales importantes.

Los factores pronósticos previamente identificados para el CCR incluyen el *status performance*, la presencia de adenopatías afectadas por la enfermedad o la presencia de metástasis sistémicas, entre otras, y la presencia de algunos factores histológicos como el grado citológico de malignidad, la presencia de necrosis histológica confirmada y la invasión del seno renal, la grasa perirrenal, las venas hepáticas mayores, el sistema colector o el ostium de la vena renal [120 (115)

El pronóstico de los pacientes con tumores que afectan a la vena cava inferior parece estar determinado principalmente por la naturaleza de la lesión primaria. La ausencia de valor pronóstico de la presencia de trombo tumoral hace resaltar el valor de otros factores biológicos relacionados como factores potencialmente decisivos en el pronóstico de estos pacientes. Además este hecho, se encuentra en concordancia con diferentes estudios que subrayan la necesidad de realización de cambios importantes en la clasificación TNM (116) (117)

1.9.3. Diagnóstico por imagen

El tratamiento quirúrgico del CCR con afectación venosa tumoral continúa actualmente siendo un reto en el campo uro-oncológico. Los recientes avances propiciados por el refinamiento técnico en el tratamiento quirúrgico de esta entidad hacen continuo hincapié en la importancia de la obtención de un diagnóstico radiológico preoperatorio lo más exacto y fiable posible. Actualmente, desde el punto de vista radiológico, es más conveniente informar del nivel exacto que alcanza el trombo tumoral en el interior de la luz venosa (sistemas de estadificación clínico-quirúrgica), que emplear la aplicación de la categoría T de la clasificación TNM (T3a, T3b ó T3c), ya que la primera proporciona información sustancial no sólo acerca del diagnóstico, sino acerca de las posibilidades terapéuticas posibles ante un caso concreto (118) (119).

Los estudios diagnósticos de imagen son cruciales para establecer una adecuada estadificación de la enfermedad de cara a determinar la presencia de metástasis a distancia o el nivel anatómico que alcanza la trombosis en el interior de los vasos como figuras más relevantes. La determinación precisa del nivel anatómico de la trombosis asociada es determinante a la hora de establecer adecuadamente la planificación quirúrgica, ya que proporciona información relevante acerca del abordaje a emplear, la situación que el paciente debe adoptar en la mesa operatoria, las maniobras quirúrgicas precisas para la exéresis de la totalidad del tejido tumoral o la necesidad de maniobras de circulación extracorpórea (120)

La ecografía y la tomografía computerizada (TC) han demostrado una adecuada especificidad en la detección de trombosis intravenosa, con sensibilidades que oscilan entre 65-90%, alcanzando el 87% cuando se emplean en combinación. La tomografía computerizada multidetector (MD-TC) proporciona imágenes de mejor calidad que la TC convencional y podría representar una opción en aquellos pacientes no candidatos a resonancia magnética. La utilización del Doppler es subóptima para la adecuada visualización de la vena renal en su segmento más distal o la vena cava infrahepática. Su exactitud depende en gran medida del grado de experiencia del técnico que la realiza y se encuentra mediatizada por el hábito corporal del paciente (120)

La resonancia magnética (RM), por el contrario, se considera actualmente el “gold standard” en la evaluación de estos pacientes con imágenes ponderadas en T1, ya que proporcionan una descripción anatómica muy precisa de la situación de la extremidad proximal de la trombosis, así como de la relación anatómica existente con el hígado, el diafragma y la aurícula derecha. El último estudio de imagen debe realizarse preferiblemente en el intervalo comprendido entre 7-14 días antes de programar la intervención para los niveles II-IV, dado que pequeñas variaciones en la extensión del segmento proximal de la trombosis pueden generar cambios determinantes en el abordaje, la posición o las maniobras accesorias (120)

Cada vez es más amplia la literatura que avala al MD-TC o multicorte (de 16, 32 ó 64 filas) en la identificación precisa del grado de afectación venosa tumoral, hasta el punto que actualmente esta prueba ha superado las expectativas puestas en la RM a la hora de interpretar, en muchos casos, dicha afectación. La mejora tecnológica sustancial que ha sufrido esta técnica en los últimos años, se basa fundamentalmente en la identificación de señales de continuidad directa del trombo tumoral con la masa renal en relación al realce positivo que experimenta el tejido tumoral en el interior de la vena tras la administración de contraste intravenoso. Sin embargo, la imagen obtenida con la RM aún es superior en la identificación de trombosis sanguínea asociada al trombo tumoral, ya que, esta última, no capta contraste y por tanto no sufre el realce mencionado. Además, se ha observado, que cuando la imagen obtenida con TC-MD se combina con las imágenes obtenidas a través de RM o ecografía abdominal, la determinación correcta del grado de afectación venosa se realiza hasta en el 95% de los casos. Por lo tanto, cuando existen dudas razonables acerca de la verdadera extensión del trombo tumoral en el interior de la vena que puedan modificar la estrategia terapéutica prevista, se recomienda, como norma general, un protocolo diagnóstico basado en la combinación de diferentes modalidades de imagen para aumentar la precisión y la rentabilidad del estudio desde el punto de vista práctico. La ecografía transesofágica (ETE) puede emplearse de forma preoperatoria o con carácter intraoperatorio, y se encuentra especialmente indicada en casos con hallazgos discordantes en el estudio de resonancia magnética (120) (121).

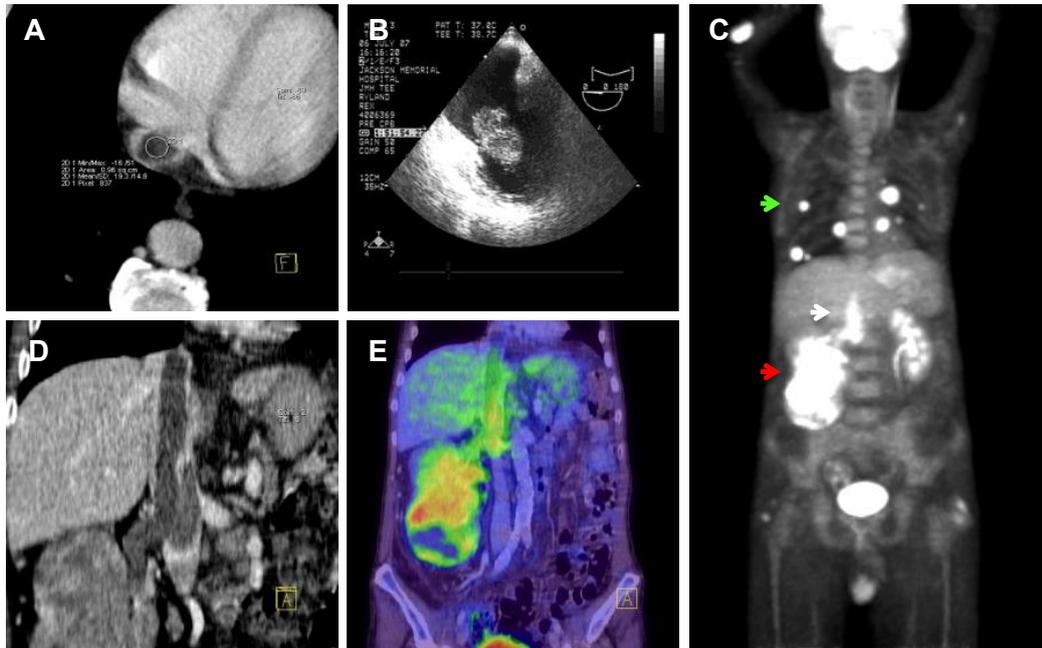


Figura 7. Diferentes modalidades de diagnóstico por imagen para la determinación de afección venosa tumoral en el contexto del carcinoma de células renales. Trombosis intra-auricular en tomografía computarizada (A). Trombosis intra-auricular en imagen de ecocardi transesofágica (B). PET-TC que muestra una gran masa renal derecha (flecha roja) con afección venosa tumoral de nivel IV (flecha blanca) y múltiples focos de captación correspondiente a metástasis pulmonares (flecha verde) (C). Imagen de TC que muestra el compromiso intravascular de la vena cava inferior hasta la aurícula derecha (D). Imagen de PET-TC superponible con una masa a nivel de la unidad renal derecha y la trombosis endovenosa tumoral (E).

1.9.4. Clasificación de la afectación venosa: pronóstica vs. quirúrgica

Recientemente se ha realizado una reevaluación del sistema de estadificación TNM proporcionado por la Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC) para el cáncer renal. Este sistema ha sustituido a la clasificación descrita por Robson para el establecimiento del pronóstico de estos pacientes. En las clasificaciones TNM previas, el grupo pT3b incluía tanto la afectación venosa exclusiva de la vena renal como la afectación de la vena cava inferior. Como resultado de diferentes estudios acerca del valor pronóstico de la afectación diferencial entre estos dos tipos de afectación venosa, ambos grupos se han separado en la versión más reciente de la clasificación TNM (122) (123)

El abordaje quirúrgico a emplear ante un caso determinado de CCR con afectación venosa tumoral se encuentra dictado fundamentalmente por la localización del nivel anatómico alcanzado por la porción más craneal del trombo tumoral. En este sentido, parece indispensable disponer de un sistema de estadificación oportuno que permita individualizar el abordaje terapéutico de cada caso en función de la extensión de la afectación venosa propiciada por el trombo.

En general, independientemente de la clasificación empleada para la estadificación quirúrgica del trombo tumoral asociado a una masa renal, es evidente que existen determinadas

referencias anatómicas que pueden considerarse clave para afrontar con éxito una intervención de estas características. Quizá, por propiciar un escenario quirúrgico de complejidad muy variable dependiendo de su relación espacial con el margen craneal de la trombosis, la referencia anatómica determinada por la situación de las venas hepáticas mayores es considerada por la mayor parte de los autores, como la más importante a tener presente al enfrentarse a este tipo de intervención.

El limitado acceso que el cirujano posee desde la perspectiva abdominal en el campo quirúrgico, la relativa dificultad del control vascular del segmento de vena cava inferior abdominal craneal a la entrada de las venas hepáticas mayores, el *status performance* y la situación prequirúrgica de un paciente determinado que presenta una limitación del retorno venoso hepático provocado por una obstrucción a nivel del ostium de las mismas (síndrome de Budd-Chiari), favorece que la afectación venosa del ostium de las venas hepáticas mayores, plantee al cirujano un desafío de dificultad añadida. Así mismo, la complejidad del control vascular determinada por situación intratorácica de la porción más craneal de la vena cava inferior intrapericárdica hace que el diafragma también se haya considerado, históricamente, una referencia anatómica fundamental en la estadificación de esta forma tan peculiar de enfermedad localmente avanzada.

La afectación venosa intracardiaca o la situación retrohepática de la misma, también se consideran referentes anatómicos de cierta entidad, ya que ambas implican la adición de maniobras técnicas para posibilitar la exéresis completa del tejido neoplásico. Así, en la mayor parte de las ocasiones en las que se evidencia trombosis intracardiaca, es preciso el empleo de maniobras de bypass cardiopulmonar en sus diferentes modalidades, mientras que la situación retrohepática obliga en la mayoría de los casos a la realización de maniobras que permitan el control completo del curso de la cava inferior oculto por la situación del hígado (maniobra de Langenbuch y/o técnica “piggy-back”) (122) (123) (124).

1.9.5. Clasificaciones quirúrgicas actuales

Dado que la elección del abordaje quirúrgico depende principalmente del nivel de la trombosis tumoral en el interior de la vena cava inferior, un sistema de estadificación quirúrgica basado en el nivel anatómico de la trombosis es clave para la adecuada planificación preoperatoria del paciente.

Pritchett et al., identificaron tres grupos o niveles de afectación: tipo 1 ó trombosis subhepática, tipo 2 que correspondería a una trombosis que se extiende en el interior de la vena cava intra o retrohepática por debajo del diafragma, y tipo 3 ó trombosis con extensión supradiafragmática.

Wilkinson et al. (125), clasificaron el trombo en la VCI en tres tipos: tipo 1 (afectación exclusiva de la vena renal); tipo 2 (afectación de la vena cava inferior por debajo del diafragma, y tipo 3 (afectación de la vena cava inferior a nivel supradiafragmático).

El grupo de Lahey Clinic (126) redefinió esta clasificación para establecer dos grandes grupos: infradiafragmático y supradiafragmático. El grupo supradiafragmático se dividió en intracardiaco e intrapericárdico, mientras que todos los trombos infra-diafragmáticos podían situarse por encima o por debajo de las venas hepáticas mayores sin realizarse diferencias entre ellos.

La clasificación de la Clínica Mayo (Neves y Zincke) (127), utilizó a su vez cuatro grupos en función del nivel anatómico de presentación de la trombosis al diagnóstico: afectación de la vena renal, trombosis tumoral infrahepática, ocupación del segmento retrohepático de la vena

cava inferior y afectación supradiagmática/ intra-auricular. Posteriormente, un sistema similar fue propuesto por el grupo de Cleveland Clinic (Novick et al.) (128).

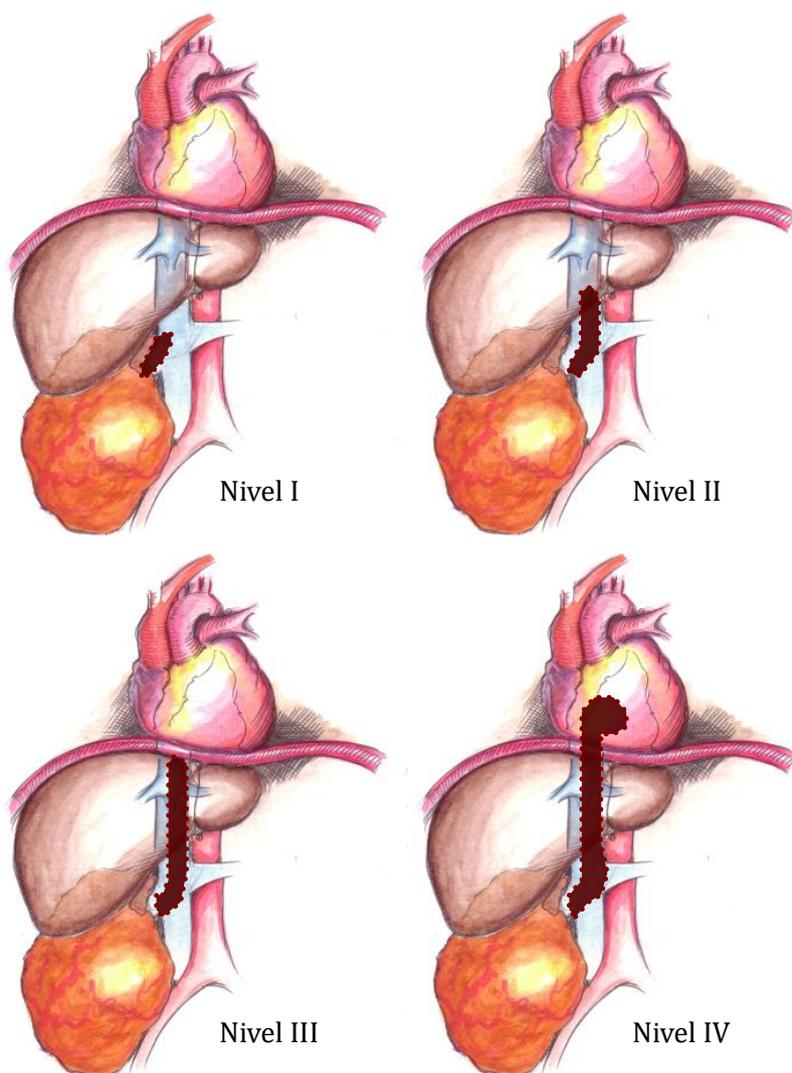


Figura 8. Sistema de Clasificación de la Clínica Mayo para el carcinoma de células renales con extensión venosa tumoral. De acuerdo a este sistema de clasificación se establecen un total de cuatro categorías en función del nivel anatómico alcanzado por el extremo más proximal de la trombosis. De este modo, el nivel de afectación 0 correspondería a una trombosis alojada de forma exclusiva en el interior de la vena renal ipsilateral a la lesión. El nivel de afectación I correspondería a toda trombosis alojada en el interior de la vena cava inferior a una distancia inferior a 2 cm desde la situación del ostium de la vena renal. El nivel II implicaría la afectación de la luz de la vena cava inferior a más de 2 cm del ostium de la vena renal ipsilateral a la lesión y que la situación del extremo proximal de la trombosis se situase distal al ostium de las venas hepáticas mayores. El nivel III haría referencia a una trombosis cuyo extremo proximal se encontrase entre la posición del ostium de las venas hepáticas mayores y la situación del diafragma. Por último, el nivel IV de afectación correspondería a toda aquella trombosis cuyo extremo proximal rebasase la situación del diafragma en sentido cefálico.

Stief et al. (129), propusieron una estratificación de la extensión venosa de la trombosis tumoral basado en la necesidad de asociar al procedimiento quirúrgico medidas de circulación extracorpórea (bypass cardipulmonar). El tipo 1 incluía todos aquellos casos en los que la extensión del trombo tumoral se limitaba al segmento de cava inferior retrohepático, y en los que a priori no era preciso emplear bypass. Por el contrario, el tipo 2 presenta a su vez una subestratificación (tipos 2a y 2b). El tipo de trombo 2a presentaría una extensión infradiafragmática o una extensión supradiafragmática con margen craneal flotante libre (en estos casos no suelen emplearse medidas de circulación extracorpórea), mientras que el tipo 2b implicaría la afectación del segmento de vena cava inferior suprahepática, el ostium de las venas hepáticas mayores o la aurícula derecha. En estos últimos casos el riesgo de tromboembolismo pulmonar haría imprescindibles las medidas de circulación extracorpórea durante la intervención.

En 1988 Belis et al. (130), sugirieron una clasificación simple, en la que las decisiones de carácter quirúrgico se encontraban basadas en el estudio preoperatorio mediante RM (tipo 1: afectación distal al ostium de las venas hepáticas mayores precisando habitualmente abordaje transabdominal exclusivo, y tipo 2: afectación proximal al ostium de las venas hepáticas mayores y necesidad de medidas de circulación extracorpórea, con o sin cardioplejia e hipotermia profunda).

Aunque la clasificación TNM continúa siendo la más empleada, con fines quirúrgicos, se emplea más frecuentemente la clasificación basada en los niveles anatómicos de afectación venosa descrita por Neves y Zincke en 1982 (127). Para precisar aún más las medidas auxiliares de tratamiento durante la intervención, el grupo de la Universidad de Miami ha subestratificado el abordaje de las trombosis de nivel III propuesta por Neves y Zincke, en función de la relación anatómica establecida entre el margen craneal de la trombosis y la situación del ostium de las venas hepáticas mayores (trombosis de nivel IIIa-III d) (131).

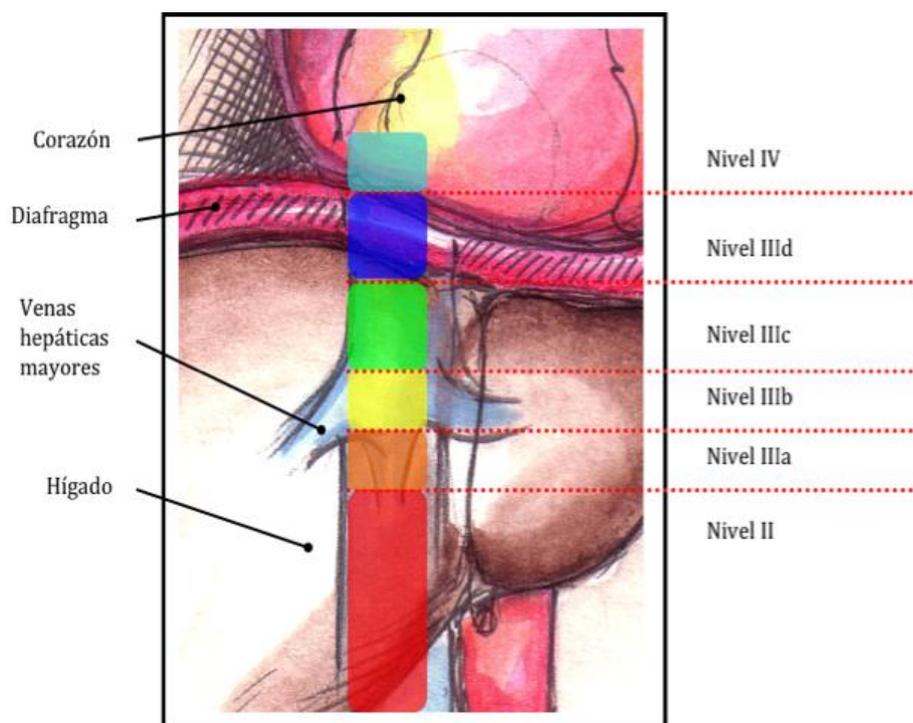


Figura 9. Sistema de Clasificación quirúrgica de Miami. Este sistema de clasificación propone una subestratificación adicional al abordaje de las trombosis tumorales de nivel III propuesta por Neves y Zincke. Dicha subestratificación se encuentra en función de la relación anatómica establecida entre el margen craneal de la trombosis y la situación del ostium de las venas hepáticas mayores (Niveles IIIa-III d). De este modo, el nivel IIIa correspondería a una trombosis cuya extremidad craneal se encontraría situada a nivel retrohepático, pero inferior a la situación del ostium de las venas hepáticas mayores. El nivel IIIb correspondería a la afectación venosa a nivel del ostium de las venas hepáticas mayores. El nivel IIIc incluiría todas aquellas trombosis cuyo extremo craneal se encuentre situado entre el borde más proximal del ostium de las venas hepáticas mayores y la situación del diafragma. Por último, el nivel III d hace referencia a todos los casos en los que la situación del límite superior de la trombosis se encuentre entre la situación del diafragma y la entrada en la aurícula derecha.

1.9.6. Justificación del tratamiento quirúrgico en el CRR localmente avanzado

A lo largo de los últimos años, se ha generado una gran controversia acerca del significado pronóstico de la trombosis tumoral asociada a la presencia de un carcinoma de células renales. Actualmente la mayor parte de los autores coinciden en señalar que la presencia de trombosis *per se* no presenta significado pronóstico específico, si este puede ser completamente extirpado. Aunque parece obvio que los trombos de mayor nivel se asocien a tumores, por lo general, más avanzados, y que estadios más avanzados (no trombos de mayor nivel) presenten a su vez un detrimento importante de la supervivencia. Así, la presencia de confinamiento al interior de cápsula renal, aún con extensión venosa, y en ausencia de infiltración de la pared de la vena, proporcionan cifras de supervivencia cáncer-específica a 5 años iguales o superiores al 50%, mientras que la infiltración de la grasa perirrenal o la fascia de Gerota reduce significativamente estas tasas de supervivencia (112) (132) (116)

Hasta la fecha, la única estrategia curativa en el tratamiento de los pacientes con carcinoma de células renales localmente avanzado la ha constituido la extirpación completa de la totalidad del tejido tumoral. Debido a que la exéresis quirúrgica completa constituye la única opción curativa de tratamiento viable para estos pacientes, y que las formas de tratamiento adyuvante no muestran resultados consistentes a la hora de reducir el volumen tumoral, es preciso considerar el tratamiento quirúrgico como una opción de tratamiento en aquellos pacientes que presentan CCR localmente avanzados en ausencia de metástasis objetivables. Aún en aquellos pacientes que presentan enfermedad metastásica en el debut, en los que las condiciones y el estado general son aceptables y no existen datos en su historia que condicionen mal pronóstico, puede ofrecerse este tratamiento antes o después de incluir al paciente en un programa de quimioterapia adyuvante (112),(132) (116)

En general, el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica es pobre, con medianas de supervivencia que oscilan entre los 4 y 6 meses y tasas de supervivencia específicas de enfermedad a 5 años de entre 0-10%. Publicaciones recientes al respecto, han demostrado cierta ventaja en términos de supervivencia en aquellos pacientes sometidos a nefrectomía radical antes de haber sido incluidos en un protocolo de tratamiento sistémico frente a aquellos que no habían recibido tratamiento quirúrgico citorreductor. Todos estos argumentos mencionados han servido para potenciar la opinión creciente que justifica el tratamiento quirúrgico del CRR localmente avanzado en grupos de pacientes seleccionados, incluso en presencia de metástasis como antesala a la inclusión en protocolos de estrategia multimodal de tratamiento (112).

1.9.7. Selección del candidato a cirugía

La totalidad de pacientes diagnosticados de CCR y afectación venosa tumoral en ausencia de metástasis a distancia se consideran subsidiarios de cirugía si no existe alguna contraindicación formal para ello. A pesar del teórico beneficio que pueden presentar los pacientes diagnosticados de enfermedad extendida al diagnóstico, la indicación debe supeditarse a una extensa consideración tanto por parte del cirujano como por parte del paciente, estableciendo antes de la intervención las posibles ventajas, los efectos colaterales de la misma y tratando de resolver las dudas *a priori* que esta pudiese presentar. El objetivo sería balancear adecuadamente la ecuación riesgo-beneficio en función de las variables que pueden influir en el devenir pronóstico del paciente (112) (116)

1.9.8. Consideraciones preoperatorias

La literatura científica disponible refiere que el abordaje multidisciplinar, que incluiría, entre otros, la práctica de intervenciones con circulación extracorpórea en presencia o ausencia de parada cardíaca e hipotermia profunda, ha mejorado sustancialmente la factibilidad y los resultados de los procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en pacientes con niveles de afectación venosa a nivel de las venas hepáticas mayores o proximales. Sin embargo, debido a la necesidad inherente de tratamiento anticoagulante durante este tipo de procedimientos, unido a las implicaciones negativas de la cardioplejia sobre la coagulación, la perfusión mesentérica y la función neurológica, estos han de ser empleados únicamente cuando se considere estrictamente necesario. Como alternativa, determinadas maniobras de movilización

visceral e interrupción temporal del flujo en algunos territorios, proporcionan un grado de exposición suficiente para llevar a cabo este tipo de intervenciones en condiciones de seguridad para el paciente, incluso en casos en los que la afectación venosa tumoral alcanza la aurícula derecha (133).

Desde un punto de vista práctico, con intención de aprovechar al máximo los recursos tanto técnicos como humanos, la cuestión más importante es la que se refiere probablemente a si un caso concreto puede o no ser tratado sin necesidad de emplear circulación extracorpórea. Estas situaciones incluyen pequeñas protusiones en el interior de la luz de la cava y trombos de mayor tamaño en el que el margen proximal del mismo pueda controlarse de forma adecuada sin medidas extraordinarias. Algunos pacientes, con trombosis situadas a nivel retrohepático e incluso suprahepático, pueden tratarse en condiciones de seguridad empleando maniobras especiales, muchas de ellas derivadas del campo de la cirugía del trasplante, pero como regla general, en el resto de las ocasiones, es recomendable realizar el procedimiento en un centro que disponga de la opción de llevar a cabo circulación extracorpórea y cardioplejia en hipotermia (133).

Sin embargo, la necesidad de utilización de circulación extracorpórea no puede excluirse antes de la intervención en todos los casos, dado que puede requerirse ante eventos no planificados como la infiltración venosa de la pared a un nivel muy proximal, la necesidad de emplazamiento de injertos vasculares o de realizar reconstrucciones vasculares complejas, o, simplemente, que la obtención de las pruebas de imagen se separe en la línea temporal lo suficiente como para encontrar un nivel de afectación venosa inesperadamente superior. En algunos de estos casos es preciso recurrir inevitablemente a la circulación extracorpórea, a la cardioplejia en hipotermia sistémica profunda y a la exanguinación temporal. Las indicaciones recomendables para la realización de este tipo de intervenciones con ayuda de circulación extracorpórea incluyen la infiltración masiva de la cava inferior retro- o suprahepática y la afectación, en algunos casos, de infiltración de las venas hepáticas mayores, aurícula derecha o el orificio de la válvula tricúspide (133).

El beneficio potencial de la embolización preoperatoria de la arteria renal principal se encuentra aún en tela de juicio. Aunque la evidencia más reciente no parece arrojar ningún beneficio añadido para la realización de esta maniobra, algunos grupos continúan empleándola aludiendo a una disminución del volumen tumoral y una reacción inflamatoria local peritumoral que facilitarían la disección por planos de la masa renal durante la intervención, sin necesidad de disecar y controlar la arteria renal de forma previa a la disección, ligadura y sección de las estructuras venosas, lo que proporcionaría tiempos quirúrgicos más cortos. A pesar de estos teóricos beneficios, se han comunicado tasas de complicación global que alcanzan el 5%, con el síndrome postembolización a la cabeza, que en ocasiones constituyen un motivo suficiente para posponer la realización de la intervención con las repercusiones inherentes que se plantean sobre el cronograma de tratamiento previamente planificado (134).

Los nuevos inhibidores de la tirosina kinasa, sobre todo sunitinib y sorafenib, presentan una capacidad muy interesante para disminuir el nivel anatómico alcanzado por la trombosis tumoral en el interior de las estructuras venosas antes de la realización de la intervención, y podrían constituir en un futuro una estrategia de tratamiento neoadyuvante consolidada en pacientes seleccionados [96] (98)

1.9.9. Requerimientos técnicos para llevar a cabo la intervención

Los requerimientos técnicos precisos para realizar este tipo de intervenciones se encuentran determinados por el nivel de afectación venosa tumoral. De este modo para la exéresis de trombos de pequeño y mediano tamaño y nivel, es preciso contar con el instrumental de cirugía renal habitual y con vessel-loops en cantidad suficiente, pinzas de disección vascular, clamps vasculares rectos, varios modelos de clamps de Satinsky de diferente tamaño y forma, suturas vasculares no reabsorbibles monofilamento (polipropileno) de calibres 3/0, 4/0 y 5/0 y clips hemostáticos medianos y grandes (133) (135).

Conforme aumenta el grado y el nivel de la ocupación luminal en el seno de la vena cava inferior, los requerimientos de instrumental se suman a los previos, debiendo incluirse así entre los necesarios una bomba de perfusión veno-venosa y catéteres vasculares para su colocación (catéteres venosos 17 Ch) o bien un set de by-pass cardiopulmonar estándar con todas las cánulas vasculares habituales (cánula aórtica, cánula venosa de grueso calibre para uso atrial y cánula de cardioplejia) para la instauración de circulación extracorpórea, en caso de que esta sea necesaria (133) (135).

1.9.10. Principios quirúrgicos en el caso de afectación venosa tumoral

Después de realizada una evaluación preoperatoria individualizada para determinar el nivel exacto de afectación venosa tumoral, debe formularse una estrategia quirúrgica acorde, que incluirá la determinación del tipo de incisión a realizar, el grado de extensión de la intervención, y la necesidad de utilización de maniobras o procedimientos auxiliares especiales para obtener una exéresis quirúrgica lo más completa posible, sin poner en riesgo el funcionamiento de estructuras vitales durante el proceso.

Los pasos más importantes para la realización de la nefrectomía radical con extensión venosa tumoral en el interior de la vena cava inferior deben incluir todos los siguientes: exposición del hilio renal, ligadura precoz de la arteria renal, oclusión sucesiva de la vena cava inferior a un nivel craneal al extremo proximal del trombo en primer lugar, y a continuación de la vena renal contralateral y la vena cava inferior bajo el margen caudal de la trombosis, apertura de la vena cava (cavotomía), nefrectomía radical y trombectomía, comprobación de ausencia de trombosis residual adherida a la pared de la vena cava inferior, lavado del segmento ocluido con heparina durante el cierre de la vena cava manteniendo el clamp vascular cefálico en su lugar para evitar posibilidad de embolismo y, por último, liberación del clampaje vascular.

1.9.11. Abordaje clásico y mínimamente invasivo

La aplicación de tecnologías cada vez más avanzadas ha permitido el tratamiento de los tumores renales que afectan a la vena cava inferior de una manera mínimamente invasiva. Sin embargo, el abordaje mediante cirugía convencional continúa siendo el preferido en estos casos, dado que las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva en este contexto aún están por establecer. Son precisos más estudios con periodos de seguimiento suficientes para que pueda sugerirse y justificarse un cambio en la actitud y el planteamiento con respecto a la vía de abordaje que afecte a la mayoría de los casos (112) (136).

La incisión quirúrgica debe elegirse en función de las características de cada caso particular. La incisión bajo estas premisas debe ser la adecuada como para proporcionar una exposición en el campo quirúrgico suficiente para obtener un control adecuado tanto de la masa renal como de los vasos retroperitoneales. La mayor parte de las incisiones descritas para la cirugía renal abierta se han empleado en el tratamiento de estas masas. Sin embargo, actualmente se considera que la incisión a través del flanco en cualquiera de sus modalidades no proporciona una exposición suficiente, ya que los vasos quedan ubicados bajo la masa renal y el acceso permanece oculto durante toda la intervención por este motivo. Además, los abordajes anteriores, sobre todo el acceso a través de la línea media puede condicionar, dependiendo del hábito corporal del paciente, una situación de dificultad de control en las zonas más profundas del campo que puede generar situaciones conflictivas durante la intervención (efecto telescópico) (116)

La incisión toraco-abdominal proporciona una exposición excelente a nivel del campo quirúrgico, pero la apertura de dos cavidades en lugar de una sola cavidad puede plantear problemas de aumento de la complejidad de la intervención y de seguridad para el paciente. La incisión de chevron o su modificación en forma de estrella de Mercedes pueden combinarse con una esternotomía media si durante el desarrollo de la intervención fuese precisa la instauración de medidas de circulación extracorpórea, al mismo tiempo que proporciona un acceso inmejorable a nivel abdominal. La implementación de este tipo de abordaje con un separador auto-estático adecuado proporciona una visión mejorada en áreas de difícil acceso, como la zona adyacente a las cúpulas diafragmáticas (116)

1.9.12. Elección de la incisión y del separador auto-estático

Una realidad, particularmente cierta en el contexto del cáncer renal localmente avanzado y por supuesto en los casos de afectación venosa tumoral, es la obsesión por parte del cirujano por obtener el mayor grado de exposición quirúrgica haciendo honor al antiguo proverbio que reza “nada hay más importante que la exposición salvo más exposición”. De este modo, es preciso que la elección tanto de la incisión como del separador auto-estático a utilizar en los casos de CCR con afectación venosa tumoral, se realice en base a la obtención de un abordaje óptimo que permita en todo momento un control absoluto tanto de la masa a extirpar como de los vasos implicados en la resección de la misma (116)

Durante el transcurso de los últimos años se han producido cambios importantes en la elección del acceso por parte del cirujano. El avance tecnológico ha propiciado el desarrollo de abordajes que favorecen un postoperatorio menos doloroso y más cosmético. Muchos de esos avances, están simplemente basados en el confort postoperatorio o el aspecto del paciente tras la intervención, sin que se hayan producido cambios sustanciales en la técnica propiamente dicha, que generalmente, ha permanecido invariable durante décadas tras su descripción inicial (116)

Los abordajes habitualmente empleados para alcanzar el retroperitoneo en el caso de grandes masas son la incisión de laparotomía media xifopubiana, la toracofrenolaparotomía o la lumbotomía en cualquiera de sus variantes. Aunque estos abordajes son adecuados en muchas ocasiones, pueden no resultar óptimos para el manejo de grandes masas que atraviesan las cruras diafragmáticas hacia el tórax y pueden incrementar la complejidad de la intervención al mismo tiempo que disminuyen la seguridad del procedimiento para el paciente (116)

La incisión de lumbotomía, por regla general no proporciona suficiente exposición para masas de gran diámetro. La incisión de laparotomía xifopubiana proporciona una gran exposición, pero en ocasiones genera un efecto telescópico, sobre todo en pacientes muy obesos, ya que la exposición disminuye a medida que el cirujano profundiza en el campo (116)

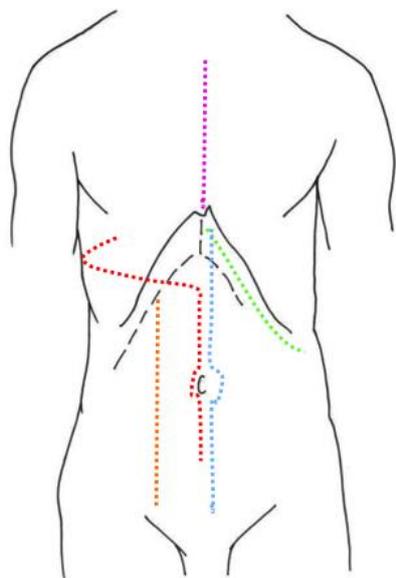


Figura. 10. Tipos de incisión empleados habitualmente en la exéresis de masas renales con afectación venosa tumoral. Incisión toracoabdominal (línea roja), subcostal (línea verde), laparotomía supra-infraumbilical (línea azul), paramediana (línea naranja), esternotomía media (línea violeta), tirradiada (línea violeta).

La toracofrenolaparotomía proporciona un campo suficiente en la mayoría de las ocasiones, pero la morbilidad se encuentra incrementada ya que ésta se encuentra asociada a la apertura de un mayor número de cavidades, precisando del emplazamiento de un tubo de tórax para asegurar el vacío en la cavidad pleural o un incremento nada desdeñable en cantidad de analgesia administrada cuando se decide emplear (116)

Las técnicas derivadas de la extracción de órganos para el trasplante, se emplean con frecuencia en la cirugía urológica oncológica. La incisión preferida por muchos cirujanos hepáticos con experiencia en trasplante es la incisión subcostal uni o bilateral (chevron). Para obtener un adecuado acceso a las venas hepáticas mayores y un incremento de espacio en el área subdiafragmática, la incisión subcostal tradicional puede ampliarse verticalmente sobre la línea media hacia la apófisis xifoides, de modo, que si es preciso ampliar la incisión hacia el tórax, esta última línea de incisión puede fácilmente unirse con una teórica incisión de toracotomía media (137).

Aunque los separadores autoestáticos de Bookwalter o de Gholliger proporcionan una exposición suficiente para este tipo de incisión, quizá el empleo de un separador de Rochard o Thompson favorece aún más la exposición del área subdiafragmática, ya que, sus valvas, correctamente emplazadas, elevan los bordes costales hacia craneal y lateralmente hacia las axilas, aplanando las cúpulas diafragmáticas.

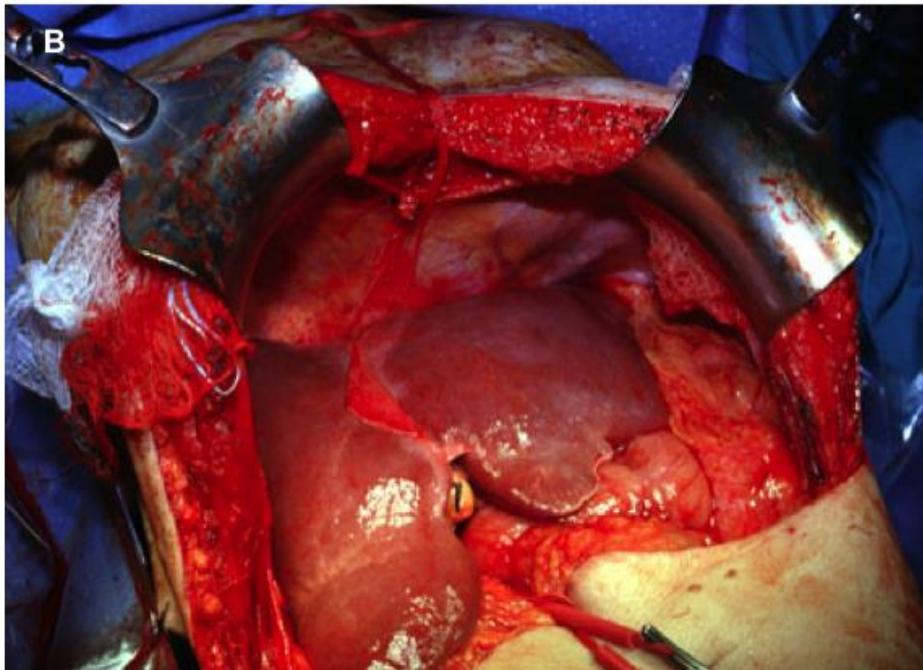
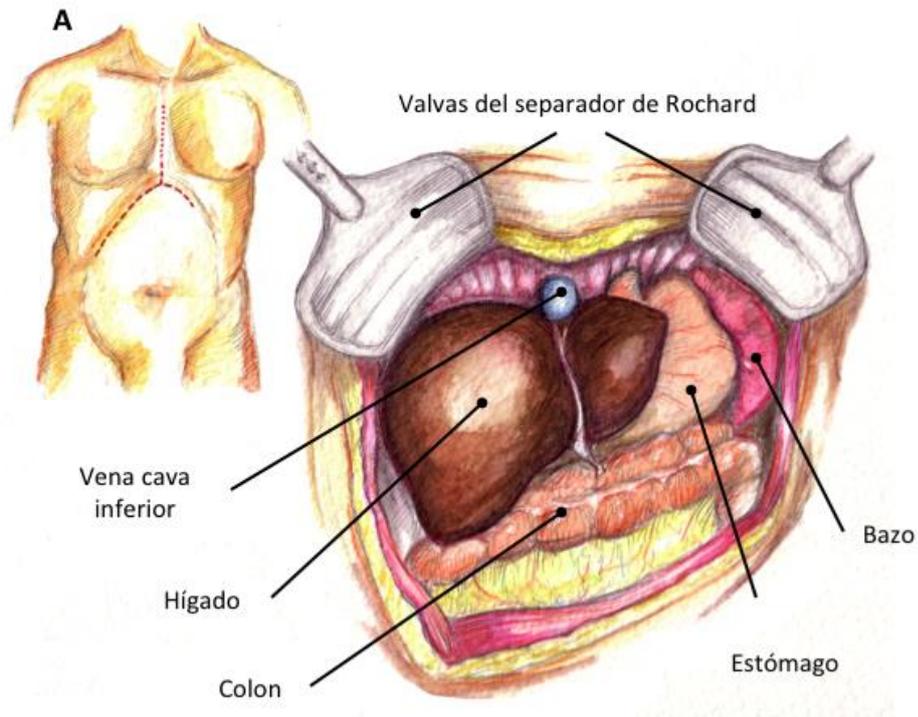


Figura 11. El empleo de separadores auto-estáticos diseñados específicamente para la cirugía hepato-bilio-pancreática (separadores de Rochard o Thompson) favorece más la exposición del área subdiafrágica, ya que, sus valvas, correctamente emplazadas, elevan los bordes costales de las últimas costillas en sentido craneal (A) y ligeramente lateral hacia las axilas, aplanando las cúpulas diafrágicas y permitiendo un espacio de trabajo adecuado a nivel suprahepático (B).

1.9.12.1. Incisiones sobre el flanco

La ventaja clásica radica en evitar la apertura peritoneal. Cuando el cirujano se enfrenta a casos oncológicos esta situación carece de gran importancia. Estas incisiones ofrecen un acceso al retroperitoneo y los grandes vasos retroperitoneales que pocas otras incisiones pueden proporcionar, sin embargo, la incisión sobre el flanco se emplea raramente en los casos oncológicos debido a que la posición del paciente en la mesa operatoria coloca los vasos retroperitoneales a nivel de la zona de menor control en el campo quirúrgico.

La incisión toraco-abdominal ofrece una exposición retroperitoneal excelente. Este abordaje se encuentra especialmente indicado en aquellas masas renales y adrenales de gran volumen. Entre sus desventajas figuran la apertura del tórax, la morbilidad postoperatoria y lo tedioso y complejo del cierre de la incisión.

El acceso lumbar modificado a través del lecho de la undécima costilla ofrece, así mismo, un acceso excelente a los vasos renales y el contenido peritoneal. Este tipo de incisión puede prolongarse hacia caudal para proporcionar una exposición suficiente. Su ventaja principal radica también en el hecho de evitar la apertura de la cavidad torácica, mientras que la desventaja se localiza en que el acceso obtenido no es tan útil como el de la toraco-freno-laparotomía, y el empleo de este tipo de incisión en los casos antes mencionados puede comprometer de modo importante la exposición en el campo quirúrgico (116) (138).

1.9.12.2. Incisiones anteriores

La incisión subcostal y su homónima bilateral, la incisión de Chevron, proporcionan un acceso óptimo a los vasos renales y el contenido peritoneal y retroperitoneal de los cuadrantes abdominales superiores. Dicha exposición depende fundamentalmente del hábito corporal del paciente y de la extensión del proceso patológico. Estas incisiones aportan la ventaja de una adecuada tensión de cierre y por tanto una tasa baja de formación de hernias postoperatorias. Si se precisa, la incisión puede prolongarse en el sentido vertical sobre la línea media para proporcionar un acceso con mayor exposición al retroperitoneo de los cuadrantes superiores o incluso del tórax, ampliando la incisión como en una toracotomía media. Por el contrario, su empleo en pacientes obesos puede limitar la exposición. Las incisiones sobre la línea media presentan la ventaja de la apertura y el cierre más rápidos y sencillos. Las desventajas en el paciente obeso son superponibles a las anteriormente mencionadas para el resto de accesos anteriores. Estas incisiones presentan la gran desventaja del riesgo de herniación ventral, que es generalmente superior al de las incisiones subcostales o paramedianas (116) (138).

1.9.13. Técnica quirúrgica

1.9.13.1. Nefrectomía radical a través de la vía anterior

El abordaje transabdominal para la realización de una nefrectomía radical en el contexto de una masa renal, requiere la movilización del colon ipsilateral desde las flexuras esplénica o hepática hasta los anclajes de éste en la pelvis. Una vez rechazados tanto el colon como el intestino delgado, es preciso acceder al retroperitoneo a través del peritoneo parietal posterior, exponiendo la grasa perirrenal y la fascia de Gerota, sobre la que descansan tanto el riñón como la masa, la glándula suprarrenal ipsilateral, los grandes vasos retroperitoneales, los ganglios linfáticos perihiliares y la pelvis renal que se continúa distalmente con el uréter

proximal. La nefrectomía radical “en bloque” tal como describió Robson requiere la disección y/o exéresis quirúrgica de todas estas estructuras.

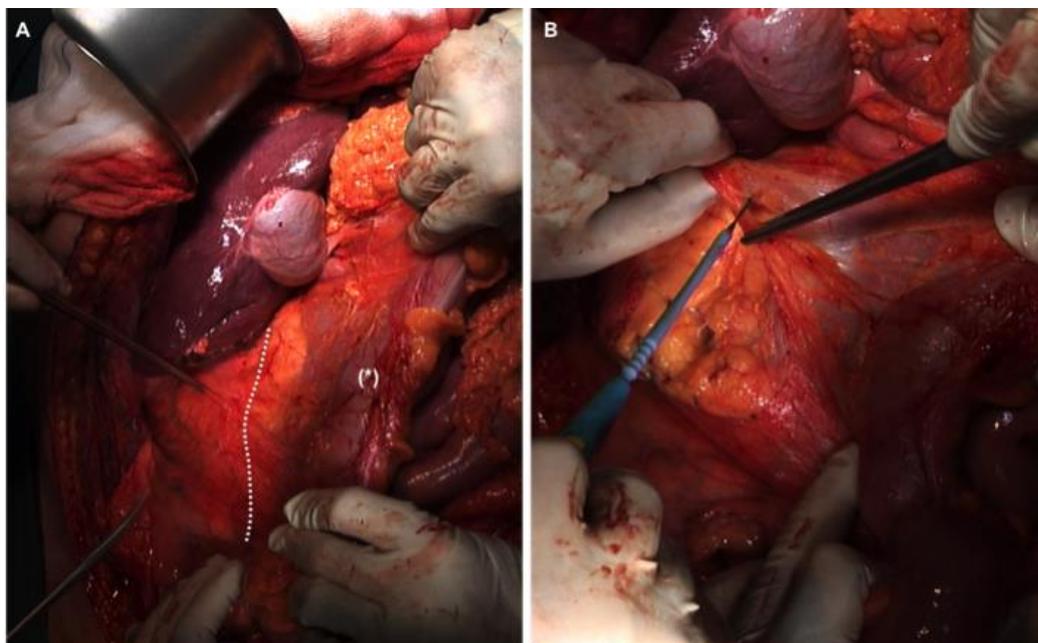


Figura 12. Movilización del segmento de colón ipsilateral a la lesión. La incisión debe realizarse a nivel de la línea avascular de Toldt (línea discontinua en A), tratando de liberar lateralmente todo el segmento de colon (*) situado entre la flexura hepática/esplénica y el ciego/sigma en función del lado afectado (B).

La disección debe iniciarse a nivel de los grandes vasos, la aorta en el caso del lado izquierdo o la vena cava inferior en el caso del derecho, ligando o cauterizando los vasos linfáticos de mayor calibre, para proceder a la disección de los vasos que conforman el hilio renal. La arteria renal se identifica y liga en primer lugar, para posteriormente realizar el mismo procedimiento a nivel de la vena renal del mismo lado.

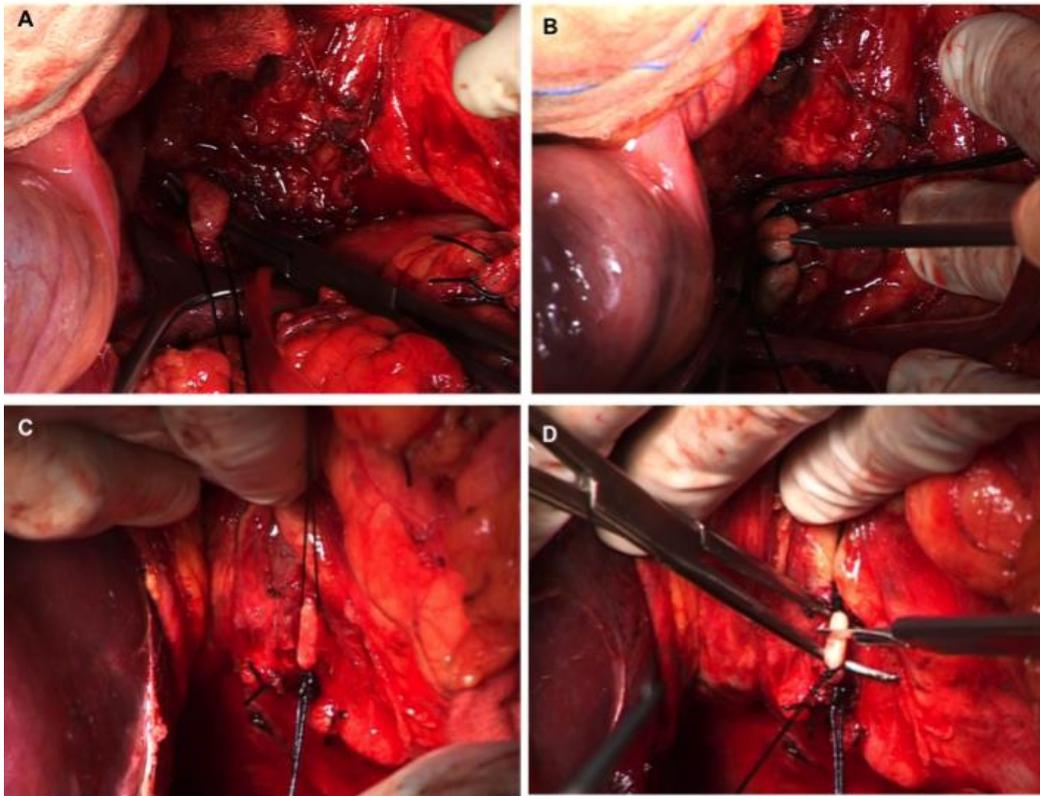


Figura 13. Identificación, ligadura y sección de la arteria renal principal. La ligadura y sección de la arteria renal principal puede realizarse mediante el desarrollo de dos planos de clivaje diferentes. El abordaje anterior a la arteria puede realizarse lateral a los grandes vasos retroperitoneales (la situación de la arteria suele ser ligeramente inferior a la situación de la vena renal principal ipsilateral) o, en el caso de la arteria renal derecha, en el espacio situado entre la vena cava inferior y la aorta (A y B). Por otro lado, la movilización completa de la unidad renal con sus envolturas, permite el desarrollo de un plano posterior al mismo para acceder a la arteria renal principal (C y D).

Por último, el uréter proximal se identifica y liga posteriormente a nivel caudal. La disección circunferencial restante consiste en la ligadura y sección de todos los pequeños vasos linfáticos, arterias adrenales y anclajes venosos accesorios. En el lado derecho, debido al drenaje directo de la vena suprarrenal en la vena cava inferior, el cirujano debe disecar cuidadosamente esta estructura y ligarla adecuadamente, evitando cualquier maniobra de tracción sobre la misma, para evitar sangrados innecesarios (133).

1.9.13.2. Estrategia quirúrgica basada en el nivel anatómico del trombo tumoral

Durante las últimas tres décadas se han producido avances notables en el manejo perioperatorio de los pacientes que son intervenidos por la presencia de una masa renal con evidencia de crecimiento neoplásico intravascular. Estos avances han permitido en muchos casos la exéresis de estas neoplasias en condiciones adecuadas de seguridad para el paciente. Es importante realizar una exéresis completa del tejido neoplásico, ya que por sí misma la cirugía constituye la única estrategia de tratamiento que permite a estos pacientes permanecer libres de la enfermedad a medio plazo presentando cifras de hasta un 68% de supervivencia libre de recurrencia a 5 años tras la intervención. Sin embargo, desde un punto de vista práctico, la cuestión más importante es si un caso determinado puede o no tratarse sin

la necesidad de maniobras de circulación extracorpórea. A pesar de los avances en el campo de la imagen diagnóstica la necesidad de bypass cardiopulmonar en algunos casos puede ser difícil de establecer de forma previa a la intervención (133).

Los trombos de nivel I generalmente aparecen “flotando” libremente en el interior de la vena cava inferior, la cual se encuentra por regla general sólo parcialmente ocluida. Estos trombos pueden fácilmente ser reintroducidos en el interior de la vena renal. Los pasos iniciales de la intervención siguen los preceptos establecidos para la nefrectomía radical transperitoneal. En aquellos pacientes que no han sido sometidos a embolización de la arteria renal principal previa a la intervención, la arteria renal debe ligarse primero.

Una vez dividida la arteria renal, la vena renal y la vena cava inferior deben disecarse completamente. El trombo se reintroduce manualmente en el interior de la vena renal y mediante el empleo de un clamp vascular se ocluye el trayecto de salida de la vena renal ipsilateral a la lesión, de modo que se ocluye parcialmente la vena cava inferior manteniendo un rodete vascular en torno al ostium de la vena renal. Mediante esta técnica el flujo a través de la vena cava inferior se mantiene preservado con escasa o nula repercusión hemodinámica para el paciente. Si la trombosis se extiende más de lo previsto en la luz de la vena cava inferior el cirujano puede disecar la superficie anterior de la vena cava mediante la ligadura y sección de los vasos cortos venosos que se establecen entre los lóbulos caudado y derecho del hígado y la superficie anterior de la vena cava, lo que permite una exposición más amplia que a su vez proporciona una maniobrabilidad incrementada para el control vascular antes de practicar la incisión en la cava. Una vez finalizas la nefrectomía y la trombectomía, la venotomía practicada en la cava inferior puede cerrarse empleando una sutura continua doble con polipropileno 4/0 sin dificultad.

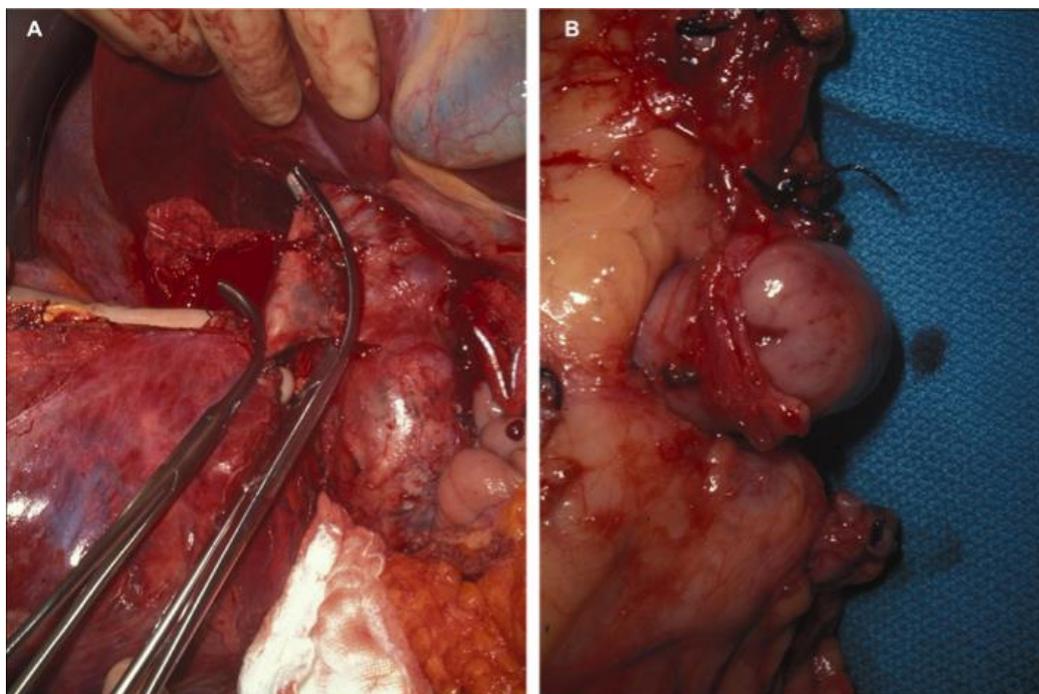


Figura 14. Control vascular de la vena cava inferior en caso de trombosis de nivel I (A). El trombo se reintroduce manualmente en el interior de la vena renal y mediante el empleo de un clamp vascular se ocluye el trayecto de salida de la vena renal ipsilateral a la lesión, de modo que se ocluye parcialmente la vena cava inferior manteniendo un rodete vascular en torno al

ostium de la vena renal. Mediante esta técnica el flujo a través de la vena cava inferior se mantiene preservado con escasa o nula repercusión hemodinámica para el paciente. Pieza de nefrectomía y trombectomía (B).

Las trombosis de nivel II requieren una disección mayor. Cuando se requiere la movilización hepática y la ligadura y sección de los vasos cortos proporciona una exposición suficiente para practicar la intervención sin riesgo para el paciente. Antes de practicar la venotomía, debe obtenerse control circunferencial completo sobre la cava inferior de forma que esta pueda ser manipulada sin riesgo a pesar de que fragmentos del trombo puedan desprenderse a partir de la extremidad proximal del mismo en dirección a la circulación pulmonar.

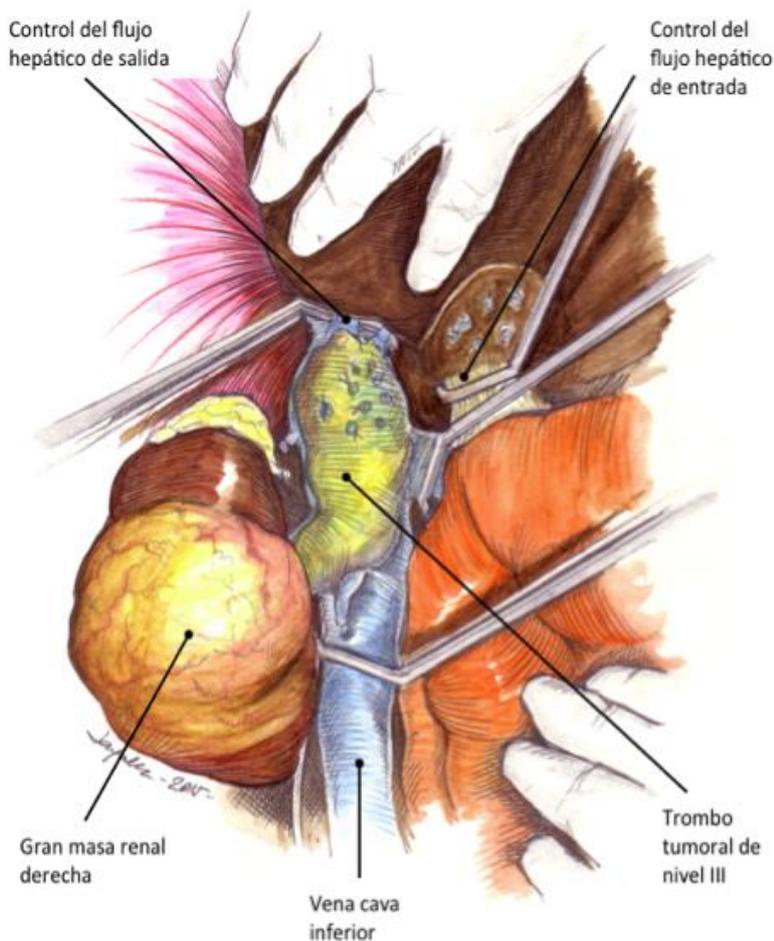


Figura 15. Antes de practicar la venotomía, debe obtenerse control circunferencial completo sobre la cava inferior de forma que esta pueda ser manipulada sin riesgo a pesar de que fragmentos del trombo puedan desprenderse a partir de la extremidad proximal del mismo en dirección a la circulación pulmonar. El control vascular sobre la vena cava inferior se obtiene mediante clamps vasculares o torniquetes de Rummel de forma secuencial sobre la vena cava inferior a nivel infrarrenal, la vena renal contralateral a la lesión y la porción suprarrenal de la vena cava inferior a nivel proximal a la situación de la extremidad craneal de la trombosis tumoral.

El control vascular sobre la vena cava inferior se obtiene mediante clamps o torniquetes de Rummel de forma secuencial sobre la vena cava inferior a nivel infrarrenal, la vena renal

contralateral a la lesión y la porción suprarrenal de la vena cava inferior a nivel proximal a la situación de la extremidad craneal de la trombosis tumoral. Finalizada la colocación de los clamps vasculares debe n identificarse los posibles cambios hemodinámicos provocados por la interrupción del flujo vascular a nivel de la vena cava inferior. Generalmente las caídas bruscas de la presión en la aurícula derecha (disminución de la precarga) pueden solventarse mediante el empleo de una bomba de perfusión rápida del mismo modo que en la fase anhepática del trasplante hepático con interrupción de flujo y sustitución de vana cava inferior. Si esta medida es insuficiente puede utilizarse un bypass veno-venoso o atrio-cava, lo que requerirá casi invariablemente la obtención de un acceso torácico.

Una vez obtenido el control vascular sobre la vena cava inferior el trombo se disea de la pared venosa y se extirpa con un fragmento de cava inferior que incluye el ostium renal. La luz venosa remanente se lava abundantemente con suero heparinizado y una vez comprobada la ausencia de fragmentos trombóticos residuales, la venotomía se cierra siguiendo los mismos preceptos antes mencionados, para posteriormente retirar los clamps de forma secuencial en sentido cefálico.

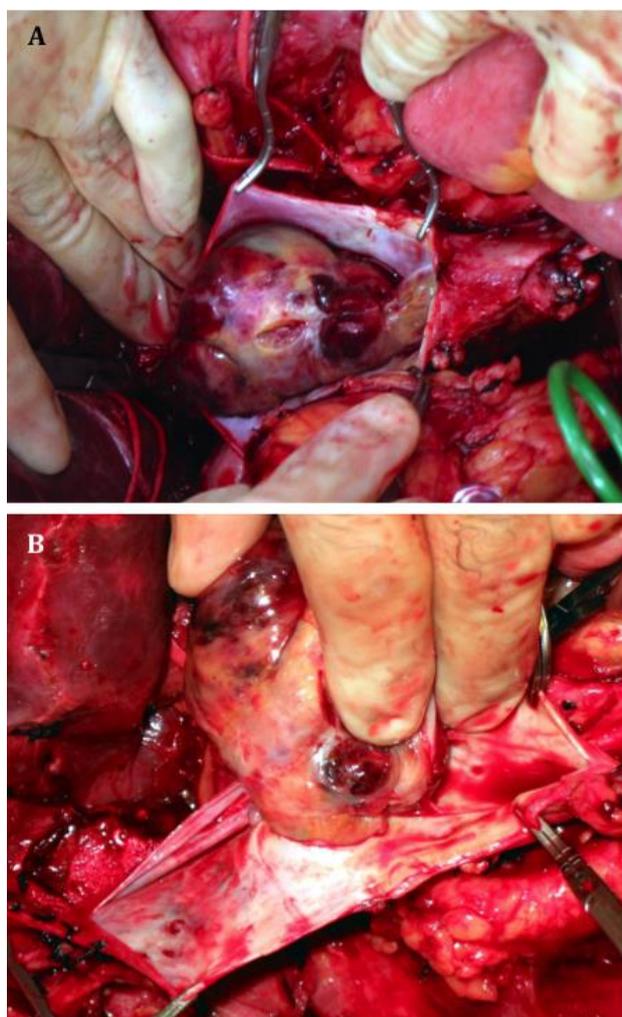


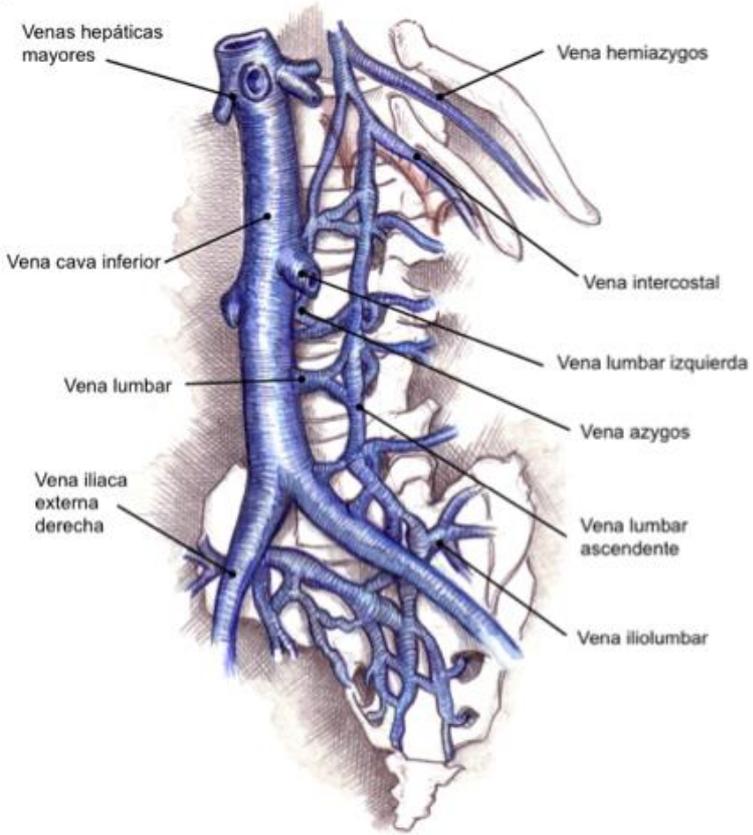
Figura 16. Una vez obtenido el control vascular sobre la vena cava inferior el trombo se disea de la pared venosa (A) y se extirpa con un fragmento de cava inferior que incluye el ostium renal (B). La luz venosa remanente se lava abundantemente con suero heparinizado y una vez

comprobada la ausencia de fragmentos trombóticos residuales, la venotomía se cierra siguiendo los mismos preceptos antes mencionados, para posteriormente retirar los clamps de forma secuencial en sentido cefálico.

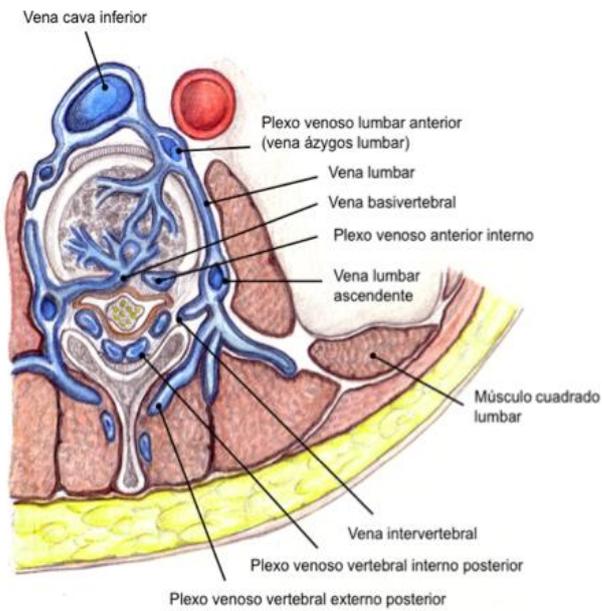
En muchas ocasiones, el tamaño, la morfología y la posición del extremo craneal de la trombosis permiten la oclusión parcial exclusiva de la vena cava inferior con uno o dos clamps vasculares colocados adecuadamente. Para intentar preservar una función renal adecuada tras la intervención, es preciso mantener la continuidad suficiente a nivel de la vena cava inferior siempre que sea posible.

El abordaje de los trombos de nivel III es quizá el más controvertido. Por este motivo se han descrito múltiples formas de abordar esta situación. La interrupción del flujo mediante la oclusión selectiva de la vena cava inferior a nivel intrapericárdico puede comprometer el flujo venoso de retorno cardíaco y provocar una disminución de la postcarga, lo que inevitablemente provocará una situación de fallo hemodinámico y un estatus de hipoperfusión sistémica. Antes de clampar definitivamente la vena cava inferior conviene realizar una maniobra de prueba para comprobar la tolerancia del paciente. Si la tolerancia es insuficiente y no puede controlarse con una bomba de perfusión rápida el paciente requerirá maniobras de circulación extracorpórea. Por el contrario, en aquellos pacientes que presentaban una situación de oclusión completa sobre la vena cava inferior antes de la intervención, la maniobra de oclusión de la vena cava a nivel proximal generalmente no producirá cambios hemodinámicos importantes, ya que la circulación colateral presenta una amplia distribución, a través del sistema azygos-hemiazygos fundamentalmente, y por tanto el retorno venoso se produce a través de estos colaterales.

A



B



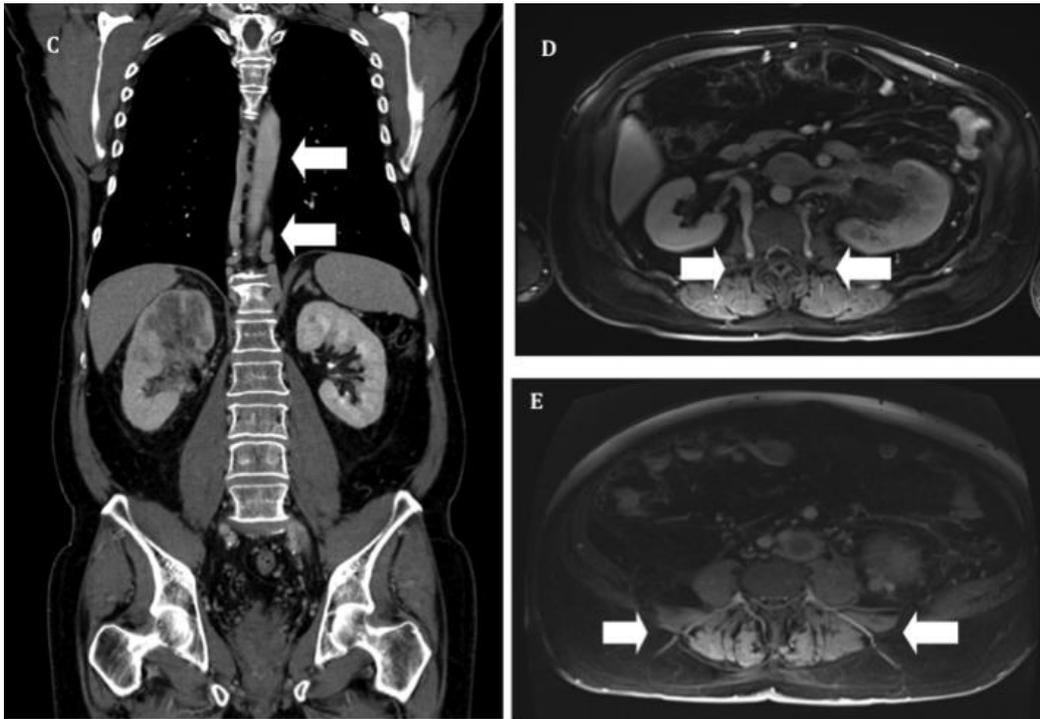


Figura 17. Circulación colateral. Anatomía de los plexos venosos de redistribución vascular abdominal retroperitoneal (A y B). Redistribución vascular en respuesta a obstrucciones a nivel intermedio en la vena cava inferior. La redistribución de flujo genera circuitos colaterales que drenan fundamentalmente en el sistema ácigos-hemiácigos. Este sistema se hace fácilmente visible en las puebas de imagen diagnóstica debido a su engrosamiento (flechas blancas en C). La evidencia de un plexo vertebral ingurgitado es un hecho también frecuente en estos casos (flechas blancas en D y E).

Para los trombos que alcanzan la aurícula derecha históricamente se ha recomendado el empleo de circulación extracorpórea con o sin cardioplejia e hipotermia. En estos casos será preceptivo el empleo de ecografía cardíaca transesofágica y de un equipo multidisciplinar que cuente con cirujanos con experiencia vascular y trasplante, cirugía cardio-torácica y un equipo de anestesia bien entrenado.

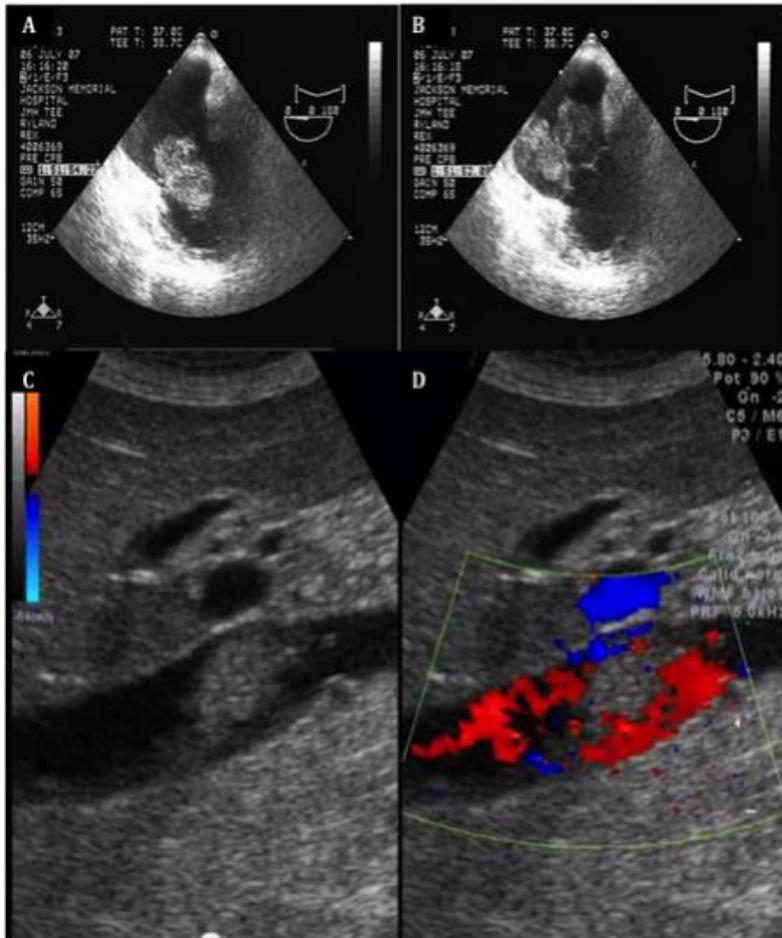


Figura 18. Ecocardiografía transesofágica. Para los trombos que alcanzan la aurícula derecha históricamente se ha recomendado el empleo de circulación extracorpórea con o sin cardioplejia e hipotermia. En estos casos será preceptivo el empleo de ecografía cardiaca transesofágica y de un equipo multidisciplinar que cuente con cirujanos con experiencia vascular y trasplante, cirugía cardio-torácica y un equipo de anestesia bien entrenado. La imagen muestra el extremo cefálico de la trombosis en posición intraauricular (A), auriculo-ventricular derecha (B), a nivel de las venas hepáticas mayores (C) y la presencia de flujo alrededor de la trombosis en el Doppler (D).

En los casos en los que se prevea una hipoperfusión cerebral durante el tiempo de circulación extracorpórea pueden emplearse maniobras de perfusión cerebral retrógrada o medidas de hipotermia severa con descenso de la temperatura del paciente hasta los 18°C que minimicen el impacto de la falta de perfusión cerebral. Las ventajas que proporciona la circulación extracorpórea son fundamentalmente las relacionadas con la realización de un procedimiento bajo visión directa completa en un campo completamente exangüe, lo que permite una exéresis completa del trombo tumoral sin grandes dificultades y sin una pérdida sanguínea excesiva.

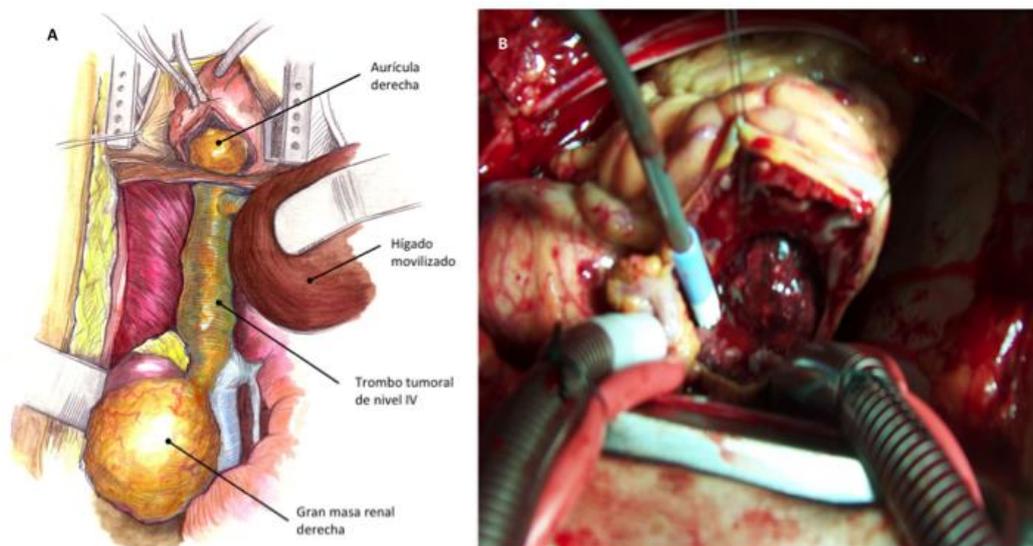


Figura 19. Trombosis intraauricular una vez instaurada la circulación extracorpórea (A) y abierta la cavidad auricular (B).

1.9.13.3. Maniobras técnicas en condiciones especiales

La literatura científica disponible documenta adecuadamente que el abordaje multidisciplinar, incluyendo el empleo de by-pass cardiopulmonar con o sin cardioplejia e hipotermia profunda, ha mejorado sustancialmente la posibilidad de realización y los resultados de la cirugía en el contexto de la trombosis tumoral, particularmente en los trombos de mayor nivel de complejidad. Sin embargo, debido a la necesidad de utilización de tratamiento anticoagulante y los efectos negativos de la cardioplejia en hipotermia profunda sobre las cifras de coagulación, la perfusión mesentérica y la función neurológica esta debe limitarse en su uso a la indicación estrictamente necesaria. Como alternativa, se han desarrollado diferentes maniobras que podríamos catalogar como “especiales” que proporcionan el acceso y la exposición suficiente como para eliminar la presencia del trombo de forma completa y segura para el paciente en casos de masas de gran volumen o trombos de nivel elevado que alcanzar el nivel del diafragma y en algunos casos más cranealmente (133).

Maniobras de movilización visceral. La exéresis de grandes masas retroperitoneales constituye un reto para todo cirujano. La obtención de una adecuada exposición con la que abordar de forma segura y oncológicamente correcta estas masas, se basa en muchos casos en la movilización de las estructuras anatómicas adyacentes para generar un campo suficiente en áreas abdominales de difícil acceso.

La adecuada exposición no sólo constituye el factor más importante para determinar si la resección de la masa es posible, sino que además es imprescindible en la mayoría de las ocasiones para realizar una exéresis completa de la misma. Para ello puede ser necesario preparar un campo operatorio amplio que debería incluir conjuntamente las regiones torácica, abdominal e inguinal. Así mismo, es preciso realizar una incisión adecuada al campo

en el que se va a trabajar y, preferiblemente, que ésta pueda ser ampliada en caso de necesidad.

Además, esta movilización, precisa del desarrollo de planos de disección próximos a las grandes estructuras vasculares retroperitoneales. La lesión inadvertida de estos vasos, en un campo quirúrgico inadecuadamente preparado, puede ser la causa de una hemorragia masiva, la cual, constituye una causa importante de muerte intraoperatoria o postoperatoria inmediata.

Durante el desarrollo de una intervención programada de carácter complejo, en la que se prevén posibles hemorragias, el principio fundamental al que debe adscribirse el cirujano debe ser la prevención del sangrado. Para ello, es imprescindible el control vascular arterial y venoso de todas las estructuras situadas en los niveles adyacentes al campo en el que se desea actuar. De este modo, se facilita el control de la hemorragia empleando simplemente pinzas vasculares sobre los vasos previamente disecados. En caso de producirse una hemorragia inadvertida, el objetivo del cirujano debe convertirse en conseguir el control de la misma antes de que aparezca la tríada consistente en hipotermia, acidosis metabólica y coagulopatía ya que su aparición condiciona resultados en general poco alentadores y aumenta la mortalidad del procedimiento.

En algunas ocasiones el urólogo debe enfrentarse a situaciones que no se ajustan a un abordaje o técnica convencional descrita, o en las que es preciso recurrir a maniobras de movilización accesorias que faciliten su resolución exitosa. Tal es el caso de las grandes masas renales con afectación de la vena cava inferior. El propósito principal de este apartado consiste en la descripción de las maniobras quirúrgicas esenciales para aumentar, tanto la exposición, como el control vascular en el abordaje de las masas retroperitoneales de gran volumen (139).

Maniobra de movilización hepática (Maniobra de Langenbuch). En ocasiones, la disección de una masa retroperitoneal situada en el cuadrante abdominal superior derecho se encuentra limitada en términos de acceso y exposición a través de la vía de abordaje anterior por la situación del hígado. De este modo, para mejorar la exposición y ampliar el campo de trabajo será precisa la movilización del lóbulo hepático derecho hacia la línea media. Dicha movilización permite un acceso implementado a la situación de la glándula suprarrenal derecha, el polo superior renal derecho y las porciones retrohepática y suprahepática de la vena cava inferior.

Inicialmente descrita por el cirujano austriaco Carl Langenbuch en 1894 para la resección hepática parcial y la exéresis de la vesicular biliar en casos complejos, constituye una alternativa de gran utilidad en el abordaje de masas de localización posterior a la situación del hígado de gran volumen o con compromiso de la porción retrohepática de la vena cava inferior.

La movilización hepática debe comenzar con la ligadura y sección del ligamento redondo, para posteriormente seccionar la porción membranosa del ligamento falciforme hacia craneal con el electrobisturí, maniobra que permite el despegamiento completo del hígado de sus adherencias sobre la pared abdominal anterior. La disección peritoneal continúa lateralmente con la incisión del ligamento coronario anterior derecho hasta que su disección se dificulta por la escasa visibilidad. Las ramas laterales de la arteria y la vena frénicas inferiores pueden ligarse de modo electivo o cauterizarse a demanda. La disección peritoneal a este nivel puede facilitarse mediante el empleo de una torunda que desciende el borde el borde hepático hacia caudal y favorece la visibilidad de la línea de sección del ligamento.

Cuando la sección del ligamento coronario anterior ha finalizado, es necesario dirigir la atención lateralmente hacia el ligamento triangular derecho, que se secciona por encima de las reflexiones renal y adrenal. Se continúa la disección hasta alcanzar la división del ligamento coronario derecho en sus láminas superior e inferior. La combinación de la sección de los ligamentos coronarios anterior y posterior permitirá la rotación del lóbulo hepático derecho hacia la línea media, dejando visible el “área desnuda” derecha sobre la superficie diafragmática, la glándula suprarrenal derecha, el polo superior renal derecho y la superficie lateral derecha de la vena cava inferior en toda su longitud con todas sus venas afluentes (hepática mayor, adrenal y renal derechos) (139).

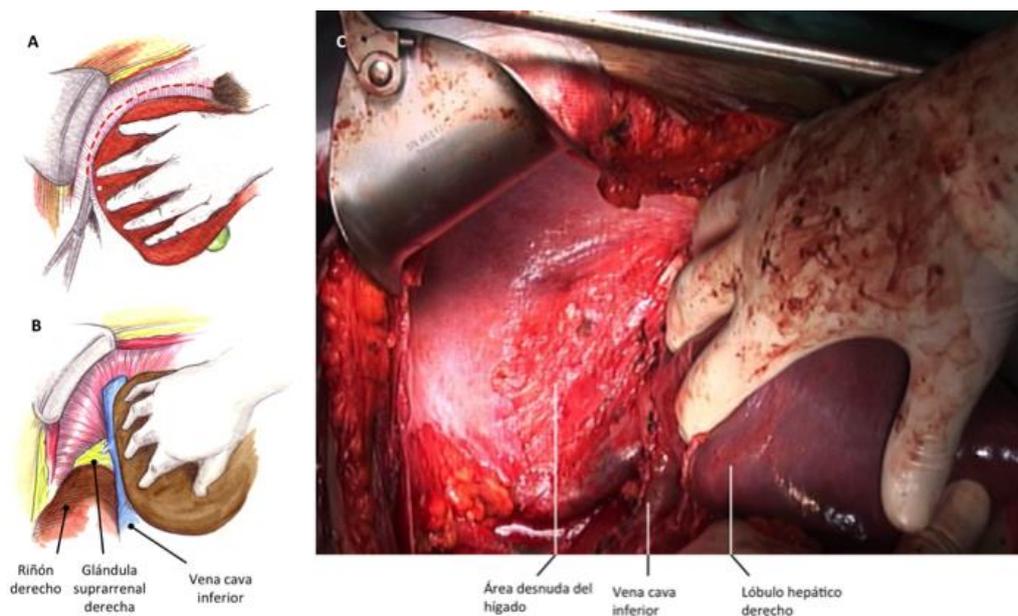


Figura 20. Maniobra de Langenbuch. Rotación medial del lóbulo hepático derecho (A y B) que permite descubrir el área desnuda hepática en el aspecto abdominal del hemidiafragma derecho (C).

Maniobra de movilización hepática completa (técnica “Piggy-back”). Aunque la exposición del cuadrante superior derecho del abdomen proporcionada por la movilización del lóbulo hepático derecho es suficiente en muchas ocasiones, los tumores renales con trombo en el interior de la vena cava hasta nivel retrohepático o suprahepático, pueden precisar de una movilización hepática de mayor entidad. El objetivo de la movilización hepática completa es obtener un acceso rápido, completo y seguro a la totalidad de las porciones retrohepática y suprahepática de la vena cava inferior en casos en los que el acceso venoso y el control vascular de esta estructura son fundamentales para la obtención del éxito en la intervención (140).

La técnica de movilización hepática completa tiene su origen en la descripción original de la disección precisa para la realización del trasplante hepático ortotópico. Se conoce coloquialmente como técnica “piggy-back”, y consiste en la liberación completa de todos los ligamentos del hígado, de modo que este sólo permanezca adherido al paciente a través de su pedículo arterio-venoso y las venas hepáticas mayores. Para su realización es precisa la movilización del lóbulo derecho del mismo modo descrito anteriormente, a la que se añaden la disección del ligamento coronario anterior y triangular izquierdo desde la bifurcación del ligamento falciforme, para posteriormente establecer un plano de disección entre la superficie anterior de la vena cava inferior y los lóbulos derecho y caudado que implica la ligadura y

sección de las venas cortas de drenaje de los mismos cuya entrada en la vena cava inferior se realiza a este nivel. Por último se procede a la disección completa de las adherencias situadas alrededor de las venas hepáticas mayores obteniendo un acceso circunferencial sobre la vena cava inferior en un nivel inmediatamente inferior a la situación del diafragma.

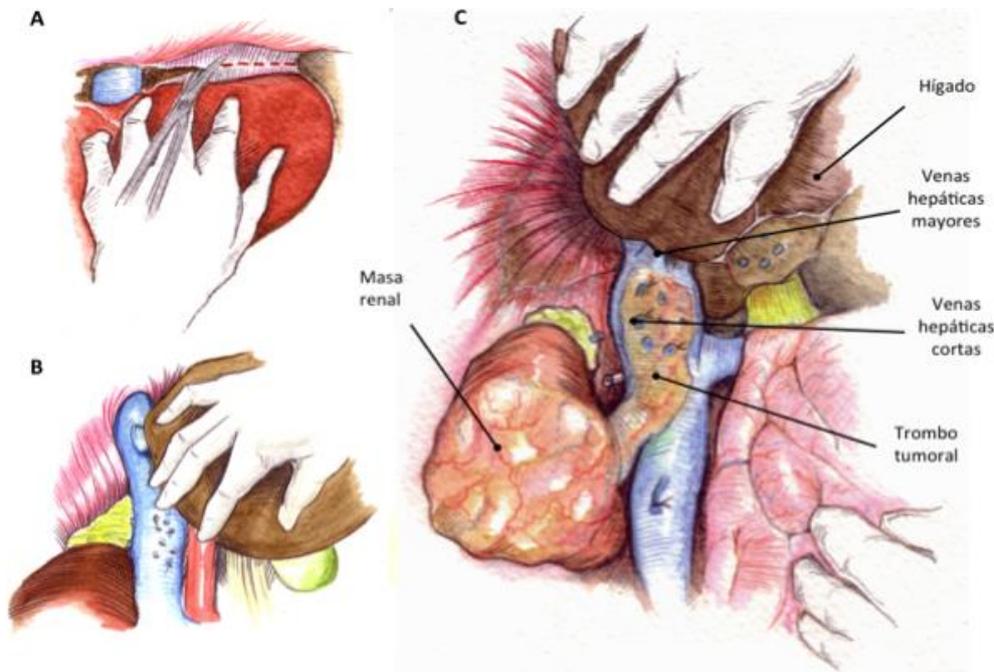


Figura 21. Maniobra de movilización hepática completa (técnica "Piggy-back"). Para su realización es precisa la movilización del lóbulo derecho del mismo modo descrito para la maniobra de Langenbuch, a la que se añaden la disección del ligamento coronario anterior y triangular izquierdo desde la bifurcación del ligamento falciforme (A), para posteriormente establecer un plano de disección entre la superficie anterior de la vena cava inferior y los lóbulos derecho y caudado que implica la ligadura y sección de las venas cortas de drenaje de los mismos cuya entrada en la vena cava inferior se realiza a este nivel (B). Por último se procede a la disección completa de las adherencias situadas alrededor de las venas hepáticas mayores obteniendo un acceso circunferencial sobre la vena cava inferior en un nivel inmediatamente inferior a la situación del diafragma (C).

Maniobra de interrupción del flujo sanguíneo intrahepático (maniobra de Pringle). La maniobra de Pringle constituye una técnica sencilla para el control de la entrada de flujo sanguíneo en el interior del hígado. Fue descrita en 1908 por James Hogarth Pringle, cirujano del Glasgow Royal Infirmary Hospital, para frenar la pérdida masiva de sangre tras un traumatismo hepático. La técnica consiste en la compresión del pedículo hepático a través del hiato de Winslow. Para ello, es precisa la realización de un pequeño orificio en el omento menor, cerca de la curvatura menor del estómago, lo que permite aislar el pedículo completo (vena porta, arteria hepática y conducto colédoco) para después interrumpir el flujo a su través con una cinta o un clamp vascular. Cuando se aplica correctamente, controla la hemorragia procedente tanto de la arteria hepática como de la vena porta. Además puede tener utilidad a la hora de diagnosticar otros orígenes de la hemorragia, ya que, si después de su aplicación el hígado continúa sangrando, lo más probable es que el origen de la hemorragia se encuentre a nivel de las

venas hepáticas mayores, la porción retrohepática o suprahepática de la vena cava o en una arteria hepática aberrante.

Quizá, la aplicación más interesante de esta maniobra esté relacionada con el control del sangrado durante la extracción de un trombo tumoral en el interior de la vena cava. Los trombos tumorales cuyo ápice alcanza el nivel de la cava retro o suprahepática constituyen un reto especial para el cirujano. Para obtener un control adecuado del trombo y evitar su dislocación, es precisa, además de una colocación oportuna de los clamps vasculares sobre todas las venas afluentes implicadas, la realización de una cavotomía suficiente que permita una extracción completa y atraumática del trombo. Durante el tiempo que permanece la cavotomía abierta, la sangre procedente de la circulación hepática puede drenar libremente en el interior de la cava, de modo que la pérdida hemática descontrolada pone en riesgo la vida del paciente y dificulta la visibilidad en el campo. La maniobra de Pringle, seguida de un tiempo de descompresión hepática razonable y de la colocación de un segundo clamp vascular sobre la situación de la porción más craneal del trombo (maniobra de exclusión vascular hepática completa o total), permite la exclusión del flujo hepático permitiendo la realización de la cavotomía en un campo completamente exangüe, de este modo se minimiza la pérdida sanguínea y se favorece la realización de la extracción en un campo con visibilidad implementada. Una vez extraído el trombo y cerrada la cavotomía, se retiran todos los clamps y se reestablece el flujo a través del hilio hepático.

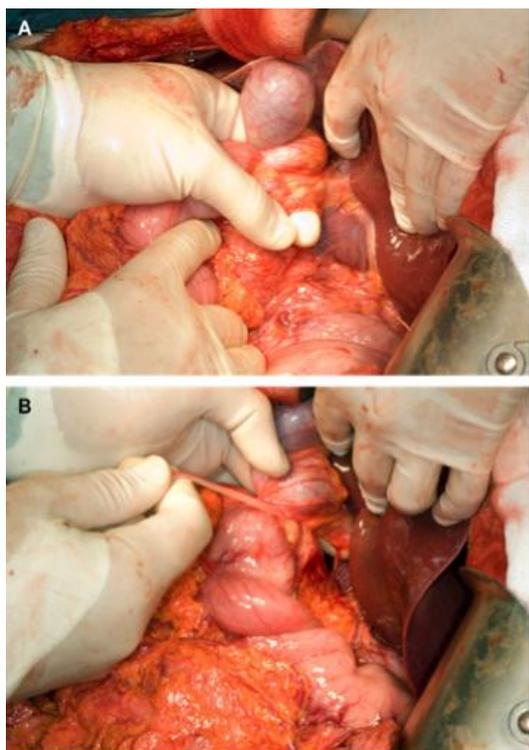


Figura 22. Maniobra de Pringle. Una incisión practicada en el omento menor permite el aislamiento de la vía biliar, la vena porta y las arterias hepáticas (A). La colocación de un clamp o un torniquete de Rummel a este nivel, permite el control del flujo sanguíneo de entrada al hígado (B).

A pesar de que en la cirugía electiva puede llegarse a ocluir el pedículo hepático durante aproximadamente 90 minutos si el hígado previamente carece de patología, cuanto menor sea el tiempo de exclusión hepática, menor será la probabilidad de aparición de complicaciones determinadas por la isquemia. Para evitar este tipo de complicaciones en los trombos tumorales que alcanzan el nivel de las venas hepáticas mayores, una maniobra útil consiste en, una vez cerrada la porción más craneal de la cavotomía, se reposiciona el clamp vascular craneal hasta una situación inferior a las venas suprahepáticas, lo que permite retirar el clamp que ocluía transitoriamente el hilio hepático. En circunstancias de hemorragia activa, el tiempo recomendable debe ser menor, aunque se desconoce en la actualidad qué tiempo de isquemia hepática es el más seguro en este tipo de pacientes. Así mismo, para aumentar la seguridad de la maniobra en circunstancias extremas, se ha empleado con éxito su aplicación de forma intermitente durante períodos de entre 15 y 40 minutos.

Maniobra de exclusión vascular hepática total. Puede considerarse como una ampliación de la maniobra de Pringle. Consiste en la colocación de un clamp vascular sobre las venas hepáticas mayores o la porción suprahepática de la vena cava con intención de detener el flujo sanguíneo de salida procedente del hígado. De este modo, la maniobra de Pringle controlaría el flujo de entrada, mientras que en la exclusión total tanto el flujo de entrada como el flujo de salida se encontrarían interrumpidos.

Esta maniobra puede resultar mal tolerada en caso de hipotensión o hipovolemia, debido a que su realización conlleva de forma inherente una disminución brusca de la precarga (retorno venoso) con el consiguiente riesgo de hipoperfusión cardíaca. Antes de proceder a la realización de esta maniobra es esencial avisar al anestesista para que aumente la infusión de líquidos, contrarrestando así la disminución del flujo intraatrial. Si la maniobra es imprescindible y el paciente no tolera la exclusión vascular total, puede realizarse una derivación sanguínea transitoria en forma de shunt atrio-cava o by-pass veno-venoso, mediante las cuales la sangre es extraída de las venas femorales y/o la vena porta, y es reintroducida en la circulación a través de una bomba en la vena subclavia o directamente en la aurícula derecha.

Maniobra de movilización visceral derecha completa (Maniobra de Cattell-Braasch). Consiste en la movilización hacia la línea media de todos los órganos intra y retroperitoneales situados en el lado derecho. Esta maniobra, incluye la disección de la totalidad del colon ascendente, desde la situación de la válvula ileocecal hasta el ángulo hepático siguiendo la línea blanca avascular de Toldt. El colon derecho y su mesenterio se desplazan hasta el cuadrante superior derecho. Mediante esta maniobra se consigue una excelente exposición de la bifurcación de la aorta y de la vena cava, la arteria presacra y los vasos gonadales. También se obtiene una excelente exposición del uréter y el riñón derechos.

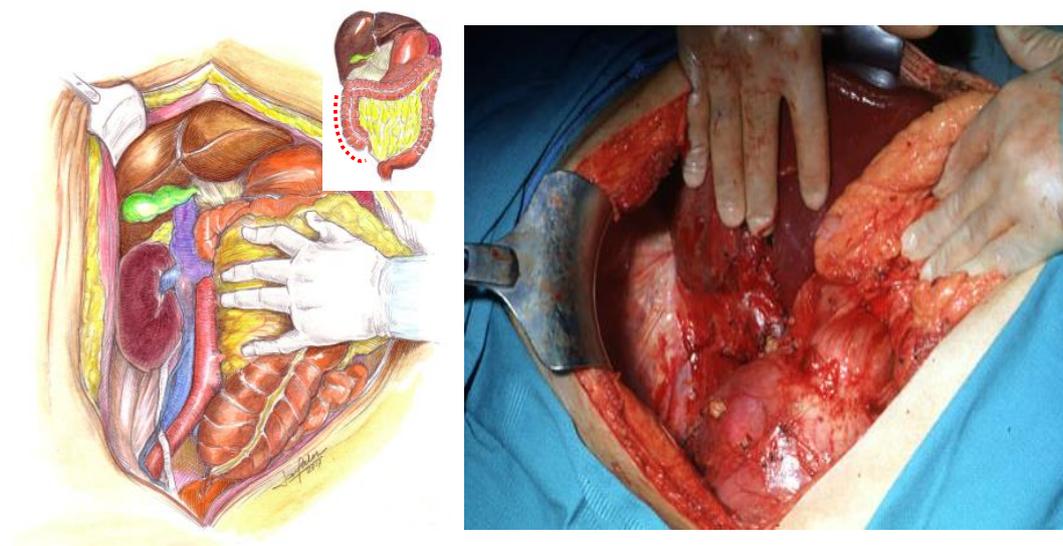


Figura 23. Maniobra de Cattell-Braasch. Mediante su realización todos los órganos peritoneales y retroperitoneales situados a la derecha son movilizados y rotados hacia la línea media.

Maniobra de rotación medial del duodeno (Maniobra de Kocher). Puede considerarse un modo de completar la maniobra de Cattell-Braasch. Recibe su nombre del profesor de cirugía suizo y premio Nobel de medicina Emil Theodor Kocher. Consiste en la obtención de un plano de disección entre la segunda porción duodenal y la superficie anterior de la vena cava inferior, combinando disección roma y a punta de tijera. El plano de disección generado permite la rotación hacia la línea media de todo el duodeno y la cabeza del páncreas del plano anterior a la vena cava rotando medialmente el duodeno y la cabeza del páncreas.

Permite la exposición completa la vena cava inferior, la superficie posterior pancreática y la segunda y tercera porciones duodenales. La combinación de las maniobras de Cattell-Braasch y Kocher consigue una excelente exposición del riñón derecho y su pedículo vascular, así como de la aorta. Movilizando el ligamento de Treitz se obtiene una mejor exposición de la tercera y cuarta porciones duodenales.

Maniobra de movilización del complejo bazo-páncreas en bloque (maniobra de Mattox y maniobra de Mattox modificada). La maniobra de Mattox fue inicialmente descrita para el control vascular de las heridas en la aorta abdominal. Consiste en la rotación hacia la línea media de todos los órganos intra- y retroperitoneales situados en el hemiabdomen izquierdo. Para realizarla, es precisa la movilización completa del bazo, el ángulo esplénico del colon, el riñón y el páncreas comenzando por la sección de la reflexión peritoneal a nivel de las fijaciones peritoneales del ligamento parietocólico izquierdo. Esta maniobra proporciona una excelente exposición de la superficie lateral izquierda de la aorta, delineando un acceso fácil y directo al tronco celíaco y las arterias mesentéricas. Así mismo, puede emplearse para exponer la bifurcación aórtica.

En el caso de grandes masas retroperitoneales izquierdas, la movilización de todas estas estructuras puede ser de gran utilidad, ya que por un lado amplía el campo de trabajo del

cirujano exponiendo completamente el hemidiafragma y la crura diafragmática izquierda y por otro permite un control vascular óptimo de los grandes vasos retroperitoneales.

La maniobra de Mattox modificada consiste en generar un plano de disección entre el bazo y el páncreas y la superficie anterior de la fascia de Gerota, de modo que el riñón y la glándula suprarrenal izquierda permanecen *in situ*. Para ello, el cirujano debe ejercer cierta tracción sobre el bazo en sentido medial, como si de un asa se tratase. Poco a poco mediante disección con tijera el plano de trabajo entre el cuerpo y la cola del páncreas y la superficie anterior de la fascia de Gerota el complejo bazo-páncreas puede rotarse hacia la línea media proporcionando una exposición excelente del polo superior renal izquierdo y la glándula suprarrenal ipsilateral. Con esta maniobra, además de un excelente acceso al tronco celíaco y la arteria mesentérica superior, es posible acceder de una forma segura al pedículo renal izquierdo.

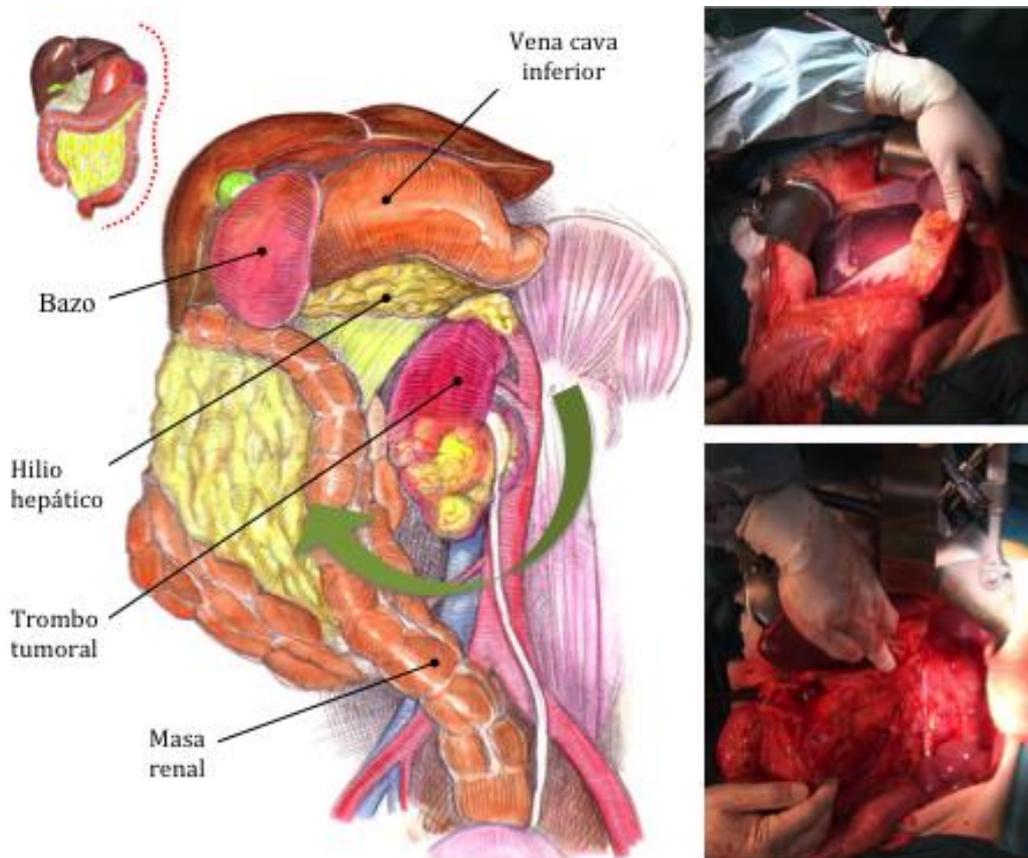


Figura 24. Maniobra de Mattox. Rotación hacia la línea media de todos los órganos intra- y retroperitoneales situados en el hemiabdomen izquierdo.

Maniobra de movilización del extremo proximal del trombo bajo el nivel de las venas hepáticas mayores (maniobra "milking"). Para obtener control proximal sobre la extremidad superior del trombo tumoral, una técnica útil consiste en la movilización del trombo mediante expresión cuidadosa digital externa hasta colocarlo en una situación distal al nivel de la entrada de las

venas hepáticas mayores en la vena cava inferior para posteriormente colocar un clamp inmediatamente inferior a la entrada de las mismas.

Esta actitud persigue un efecto dual. Por un lado permite el drenaje hepático en la cava inferior evitando la hipotensión generada durante la colocación de un clamp vascular proximal a este nivel. Por otro, al no generar una interrupción al flujo sanguíneo normal a nivel de las venas hepáticas mayores o la porta se evita la congestión venosa del hígado y se previene en la medida de lo posible la aparición de insuficiencia hepática secundaria.

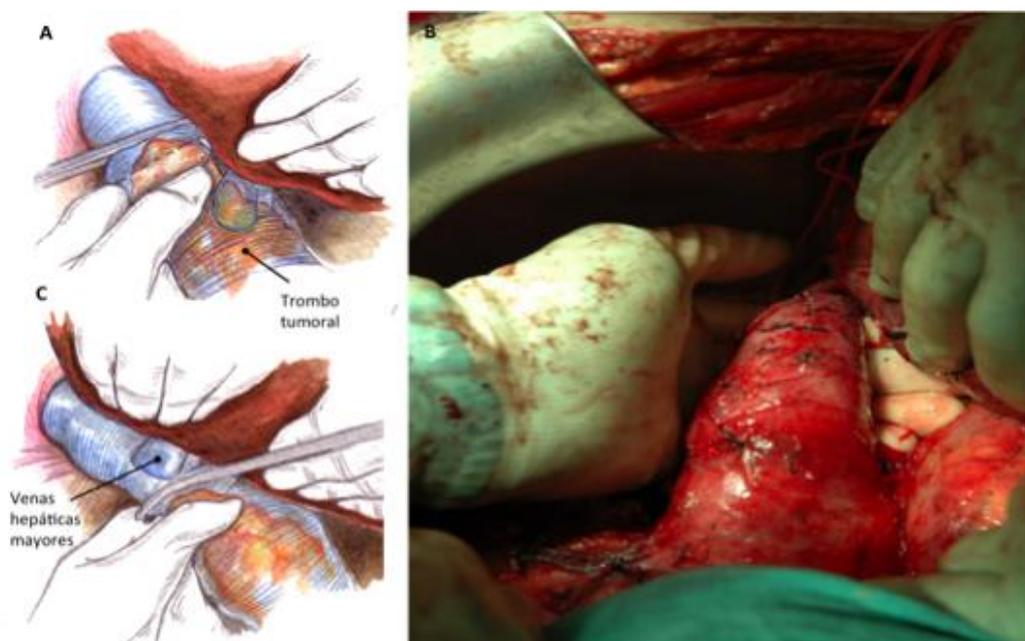


Figura 25. Maniobra "milking" o de movilización de la extremidad proximal de la trombosis bajo la situación del ostium de las venas hepáticas mayores.

Maniobra de disección de la vena cava inferior intrapericárdica y acceso a la aurícula derecha desde un campo exclusivamente abdominal. Para obtener acceso al segmento de vena cava inferior situado proximal al diafragma es precisa la disección y apertura longitudinal en sentido anteroposterior del tendón central del mismo. Si se precisa más exposición a este nivel, una vez expuesto el pericardio, se incide éste dejando visible la aurícula derecha cranealmente. La situación de la aurícula derecha puede intrabdominalizarse mediante la tracción sostenida y cuidadosa desde la porción más craneal de la vena cava inferior accesible desde el abdomen. De este modo es posible la obtención de exposición suficiente para efectuar la exéresis de un trombo tumoral de nivel IV a través de un acceso exclusivamente abdominal sin necesidad de emplear otras maniobras accesorias.

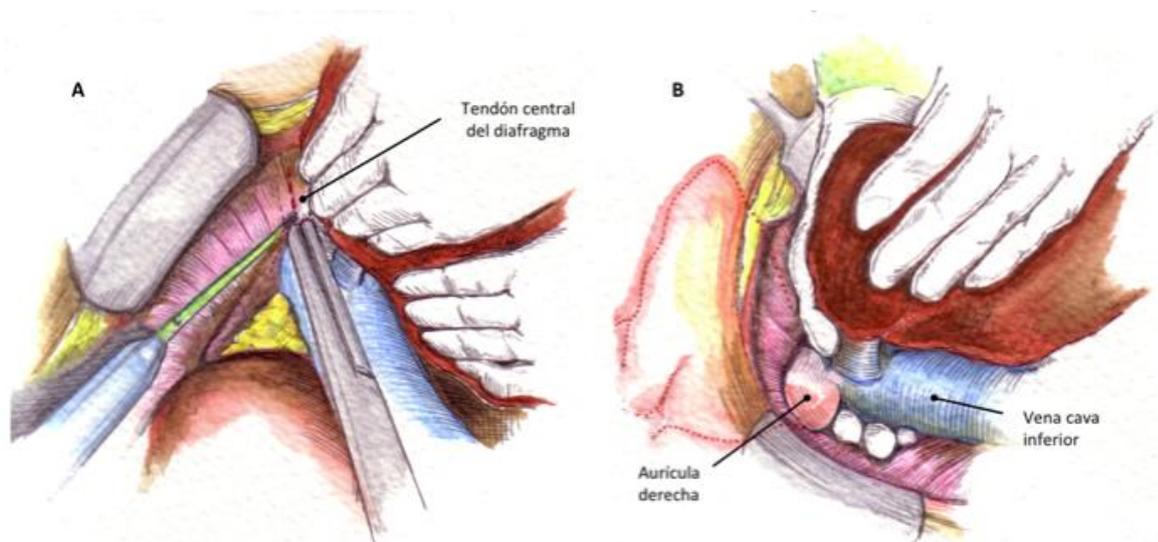


Figura 26. Liberación de la vena cava inferior a nivel del diafragma. La apertura del tendón central del diafragma y la disección circunferencial de la vena cava inferior a este nivel, permite el acceso al segmento intratorácico de la propia vena cava inferior desde la perspectiva abdominal (A). Una vez expuesto, el pericardio puede abrirse y la aurícula derecha puede a su vez ser desplazada al abdomen manteniendo la tracción sobre la porción más craneal de la vena cava accesible desde el abdomen (B). Esta maniobra permite la exéresis de la mayor parte de los trombos tumorales de los segmentos III-IV sin necesidad de emplear maniobras de circulación extracorpórea.

1.9.13.4. Resección segmentaria y reconstrucción de la vena cava inferior

El pronóstico de los pacientes con CCR y afectación venosa tumoral se encuentra íntimamente ligado a la exéresis completa del tejido neoplásico. La infiltración de la pared venosa de la vena cava inferior no puede anticiparse preoperatoriamente de forma taxativa, aunque existen diversos trabajos que correlacionan el diámetro máximo de la afectación venosa medido en las pruebas de imagen (TC y RM) con la probabilidad de invasión de la pared (141).

Para conseguir la extirpación completa del tejido tumoral en estos pacientes, en ocasiones, es preciso recurrir a la exéresis de porciones variables de pared venosa (claramente infiltrada o íntimamente adherida al trombo tumoral), en los que no puede garantizarse una exéresis completa de tejido neoplásico a no ser que se adopten medidas radicales (142).

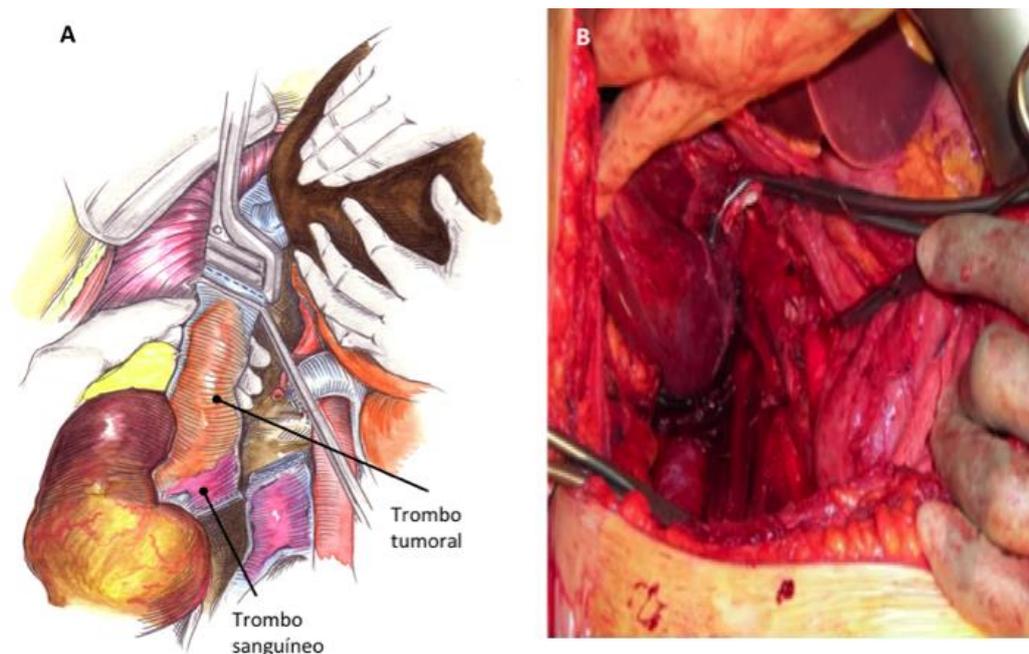


Figura 27. Resección de la vena cava inferior. Cuando existe compromiso de la pared de la vena cava inferior o es imposible realizar una disección adecuada de la trombosis tumoral para liberarla, es recomendable proceder a la resección de un segmento de la pared venosa de la misma. Esta resección puede llevarse a cabo empleando una grapadora vascular (A) o bien realizar una sección controlada tras el emplazamiento de los clamps adecuados (B).

La reconstrucción venosa posterior se encontrará en función de la cantidad de pared venosa reseca, el grado de oclusión de la luz venosa previa y la presencia de circulación colateral suficiente. Entre las maniobras requeridas se encuentran la interposición de un parche (autólogo o heterólogo), la reanastomosis veno-venosa, la reposición completa de un segmento de vena cava inferior, o en caso de necesidad, la realización de un autotrasplante renal. Gran parte de los autores considera indicada la interposición de un parche para la reconstrucción venosa, en aquellos casos en los que la resección parcial de la pared compromete más de un 50% de la luz de la vena cava inferior (143).

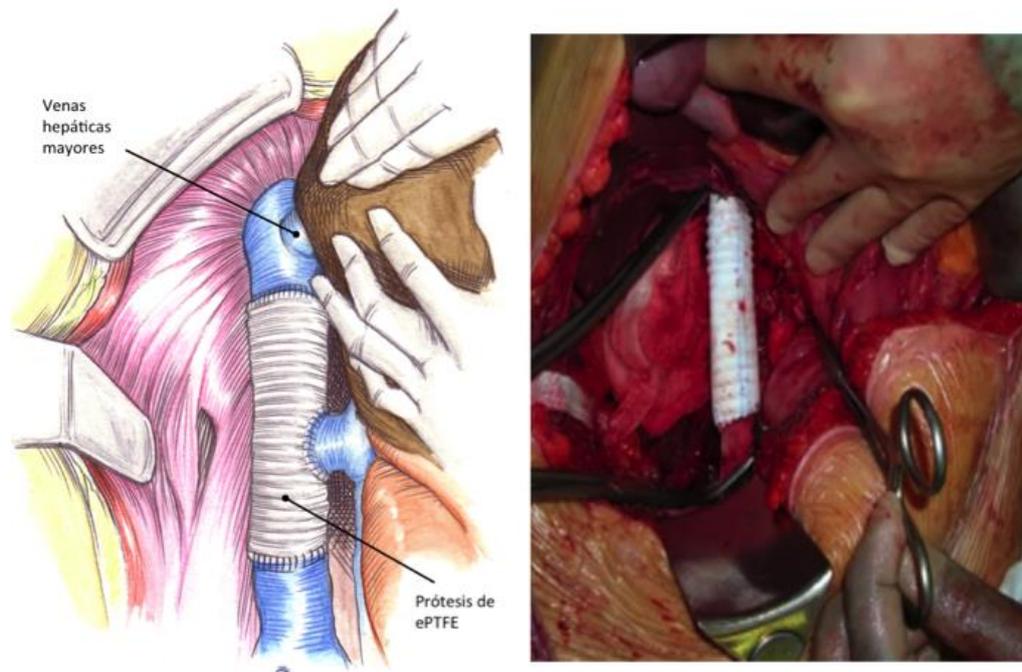


Figura 28. Reemplazamiento de la pared venosa de la vena cava inferior. Una vez resecada la vena cava inferior de forma circunferencial, en caso necesario, se emplaza una prótesis tubular (preferiblemente de ePTFE-politetrafluoroetileno expandido) sustituyendo la luz venosa resecada.

1.9.13.5. Procedimientos de circulación extracorpórea

El empleo de los diversos modos de circulación extracorpórea se mantiene indicada en casos seleccionados de trombosis retrohepática y supradiafragmática, particularmente en aquellos casos en los que se evidencia una gran masa intraatrial o bien en los casos en los que el paciente no tolera la interrupción del flujo de retorno a través de la vena cava inferior.

Bypass cardiopulmonar y cardioplejia en hipotermia profunda. El bypass cardiopulmonar se ha empleado tradicionalmente en el tratamiento de las trombosis tumorales de niveles III y IV. Este sistema proporciona un flujo continuo venoso de retorno manteniendo por tanto la precarga cardiaca durante toda la intervención a pesar de mantener ocluida la vena cava inferior (144).

Puede asociarse o no a cardioplejia para facilitar la apertura atrial, y realizarse en condiciones de hipotermia profunda para evitar las complicaciones derivadas de una eventual hipoperfusión arterial durante el periodo de parada cardiaca. Sin embargo, aunque constituye una opción atractiva y permite realizar la exéresis de la trombosis en un campo relativamente exangüe presenta una serie de efectos colaterales y complicaciones sustanciales derivadas de su uso hasta en el 6.1% de los casos. Además, se han publicado tasas de mortalidad perioperatoria relacionadas con el procedimiento de hasta el 22% para las trombosis de nivel IV. El empleo de la hipotermia moderada con interrupción del flujo intermitente a través de la aorta, la descripción de la minitoracotomía a través del quinto espacio intercostal, y el uso de circulación

anterógrada para la adecuada perfusión cerebral durante el periodo de cardioplejia en hipotermia profunda confirman los esfuerzos recientes para reducir estas posibles complicaciones.

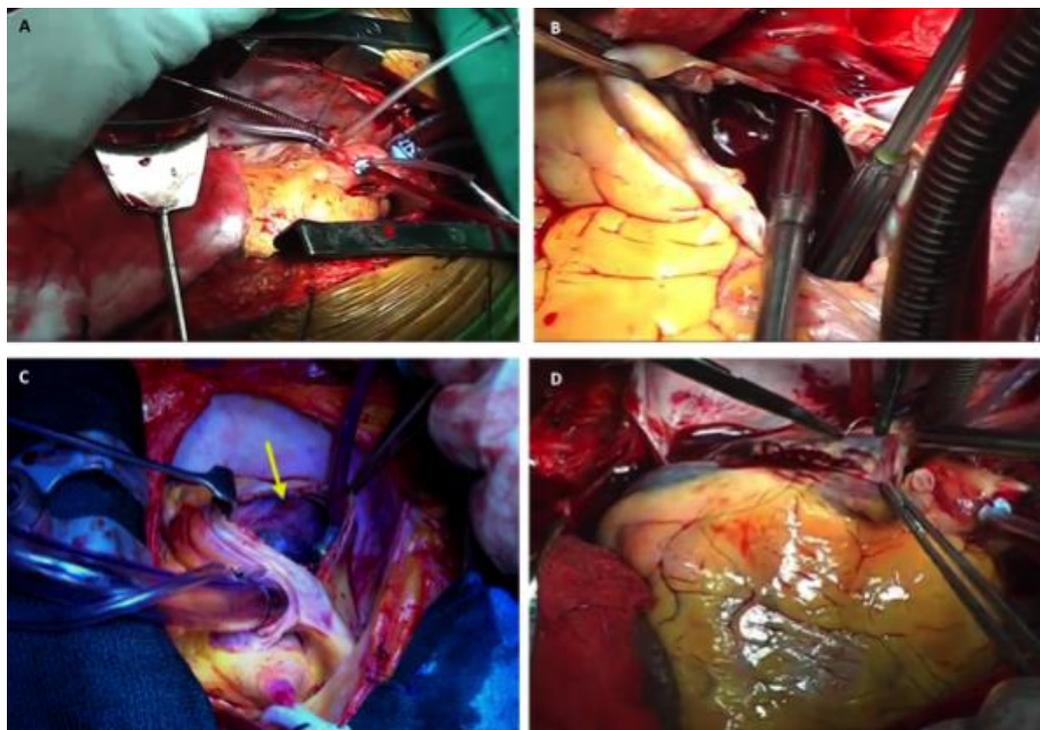


Figura 29. Instauración de bypass cardiopulmonar para la exéresis de una trombosis intraauricular. Canulación cardíaca (A). Apertura de la cavidad auricular (B). Trombosis intraauricular in situ (flecha amarilla) (C). Cierre de la cavidad auricular (D).

Bypass veno-venoso. El bypass veno-venoso constituye un método empleado para tratar de disminuir las variaciones hemodinámicas relacionadas con la interrupción del flujo a nivel de la vena cava inferior, y se describió originalmente como maniobra auxiliar a emplear durante la fase anhepática del trasplante hepático ortotópico con sustitución venosa. La principal ventaja que proporciona esta maniobra es mantener el flujo de entrada a nivel de la aurícula derecha y por tanto mantiene la precarga cardíaca a pesar de la interrupción de flujo a nivel de la vena cava. Desafortunadamente, los problemas de sangrado procedente de las venas hepáticas mayores y la necesidad de disección de la porción intrapericárdica de la vena cava inferior con el consiguiente riesgo de embolización de fragmentos de la trombosis intraluminal hacia la circulación pulmonar no pueden ser obviados con su utilización (133).

1.10. Papel de los resultados quirúrgicos en la cirugía del CCR con afectación de la VCI

El tratamiento quirúrgico puede mejorar el estado de salud, pero también se asocia a un riesgo considerable de complicaciones, las cuales pueden comprometer la vida y provocar incluso la muerte. Aunque actualmente se encuentran poco caracterizadas, las complicaciones quirúrgicas representan un problema que requiere una atención pormenorizada (145).

Se han publicado cifras de complicación y muerte postoperatoria que oscilan entre el 3-17% y 0.4-0.8%, respectivamente. Los datos más actuales sugieren que hasta el 50% de las complicaciones postoperatorias son evitables si se implementan los cambios perioperatorios adecuados (146), (147). Se han demostrado variaciones en la morbilidad y mortalidad perioperatorias entre diferentes programas e incluso entre diferentes cirujanos. Inspirados en esta situación diferencial, son ya numerosos los programas que han realizado esfuerzos para comprender mejor las causas que rigen el comportamiento y la aparición de las complicaciones postoperatorias tratando de mejorar su aparición en la medida de lo posible. Los esfuerzos de estos programas han proporcionado una introspección muy valiosa acerca de los mecanismos que rigen la variación y que por tanto conducen a una mejora en la calidad de las estrategias perioperatorias (148). Sin embargo, a pesar de la rápida mejora experimentada por la globalidad del cuidado perioperatorio de los pacientes durante los últimos 50 años, las complicaciones quirúrgicas se mantienen como uno de los aspectos centrales a considerar tras la cirugía del carcinoma de células renales (CCR) con afectación de la vena cava inferior (VCI).

El establecimiento de un perfil de operación determinado permite identificar todos los aspectos importantes relacionados con la intervención (149). Gracias a este perfil podemos ser capaces de establecer las estrategias de “innovación” adecuadas para contrarrestar los efectos negativos que pueden tener las intervenciones sobre los pacientes.

En la literatura correspondiente a la parte oncológica de la Urología, los estudios tradicionales se han centrado en los resultados oncológicos. Como resultados, todas las variables de resultados oncológicos se encuentran adecuadamente valoradas (150) (151). Actualmente, sin embargo, en un momento en el que se ha incrementado el interés por la evaluación de resultados, se ha puesto mayor énfasis en la medida de los resultados quirúrgicos de nuestras intervenciones (152). Aunque las razones para ello son numerosas (variación en la práctica clínica, adecuación de los recursos y los costes derivados), una de las razones fundamentales, la constituye la determinación de la calidad de nuestro trabajo como cirujanos.

(153)

Clasificar y evaluar las complicaciones que surgen tras una determinada intervención puede proporcionar el ambiente adecuado para llevar a cabo comparaciones entre cirujanos individuales, experiencias institucionales y diferentes técnicas en un marco sistemático, objetivo y reproducible (154). Mediante esta aproximación, es posible un reconocimiento precoz del patrón de complicaciones, que facilitaría la adopción de cambios en el cuidado de nuestros pacientes en un esfuerzo por disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad derivada de nuestras intervenciones.

De este modo, cuando se emplean los resultados oncológicos para evaluar el abordaje quirúrgico del CCR con afectación venosa tumoral, podemos percibir que poco o nada ha cambiado durante décadas, cayendo en “el terrible reconocimiento de nuestro fracaso para cambiar la historia natural de la enfermedad” (155). Nuestra capacidad para percibir este cambio puede encontrarse mermada por el hecho de adscribirse a la variable de resultados inadecuada (resultados quirúrgicos). El empleo de variables intermedias de resultados (resultados quirúrgicos medidos en función del número y la calidad de las complicaciones quirúrgicas observadas) puede ayudar a determinar la calidad de nuestros cuidados perioperatorios en términos de seguridad (156) (157)

(158) (159)

1.11. Establecimiento de un “perfil de intervención” para la nefrectomía radical y trombectomía asociada

El factor determinante de mayor importancia para la supervivencia en el CCR es la extirpación completa del tejido neoplásico. Aunque los méritos curativos de la nefrectomía radical se han establecido correctamente desde antiguo (160), los resultados quirúrgicos tras la intervención son considerablemente peores si existe afectación venosa tumoral (161).

Aunque los resultados de la nefrectomía radical asociada a trombectomía son esperanzadores en términos de supervivencia, los resultados de esta intervención presentan aún cifras de morbimortalidad relativamente elevadas (69). La morbilidad quirúrgica es prevalente tras este tipo de intervenciones con cifras que superan el 50% (162). Del mismo modo, las cifras de mortalidad postoperatoria pueden alcanzar un nada desdeñable 23.5% (163), alcanzando el 40% en los casos en los que la trombosis supera la situación del diafragma (164). Los factores que determinan el desarrollo de complicaciones tras la nefrectomía radical y trombectomía incluyen: los factores preoperatorios, los factores puramente quirúrgicos, los factores relativos al cirujano y al equipo quirúrgico, los factores postoperatorios y por último los factores ambientales (figura 30).

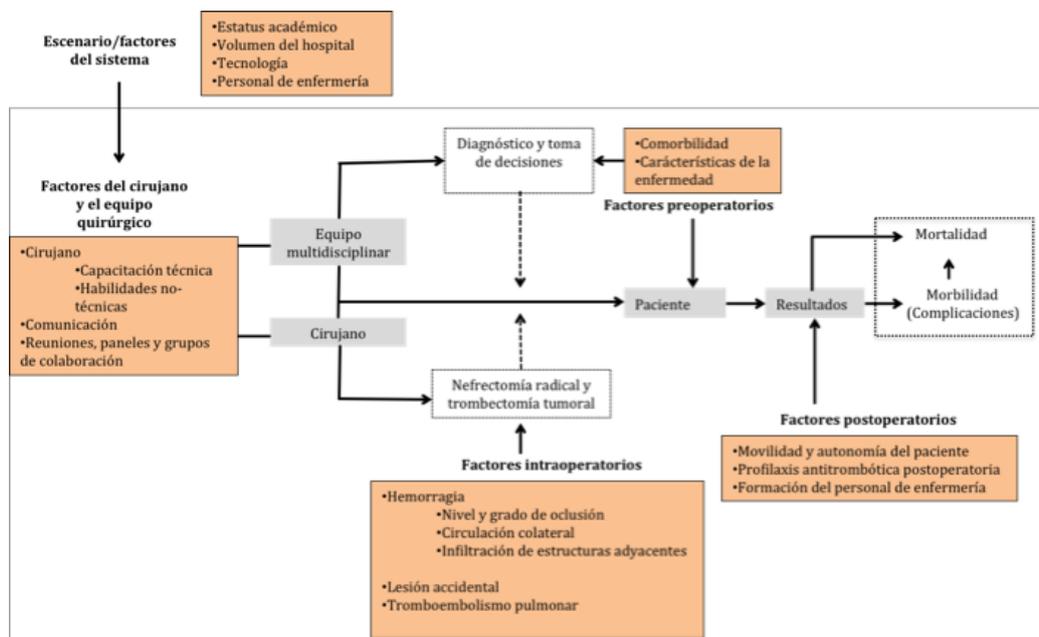


Figura 30. Factores que determinan el desarrollo de complicaciones tras la nefrectomía radical y trombectomía tumoral.

1.11.1. Factores preoperatorios

Varios estudios han tratado de identificar los factores preoperatorios relacionados con la aparición de complicaciones postoperatorias en este contexto. Los aspectos más importantes son los referentes al grado de comorbilidad del paciente en el debut de la enfermedad, las características propias de la enfermedad problema, y el manejo adecuado del proceso diagnóstico y la toma de decisiones respecto al tratamiento de esta enfermedad (155), (165).

Desafortunadamente, muchos de estos factores no son modificables antes de proceder a la intervención. Quizá es útil conocerlos como fuente de información para el cirujano, con la que proporcionar un consejo más adecuado al paciente acerca de los beneficios y potenciales complicaciones de cada decisión sobre el tratamiento.

1.11.1.1. Comorbilidad

Los pacientes con más riesgo de padecer complicaciones tras una intervención son aquellos que presentan un estado más pobre de salud antes de la intervención y por tanto un peor estado funcional. El status performance y el índice de comorbilidad de Charlson se han constatado como predictores prequirúrgicos importantes en este sentido (166), (167)

1.11.1.2. Características de la enfermedad

Los factores pronósticos postoperatorios del CCR con afectación venosa tumoral incluyen el estadio TNM, la presencia de necrosis histológica en la pieza de nefrectomía, la presencia de características sarcomatoides en la misma, la infiltración del seno renal, la afectación de la grasa perirrenal, la afectación de las venas hepáticas mayores, el sistema colector o el ostium de la vena renal (141), (115). Recientemente Klatt et al. (167), realizaron un análisis multivariable para identificar factores pronósticos relacionados con el tratamiento quirúrgico del CCR con extensión venosa. La presencia de adenopatías identificables o metástasis al diagnóstico se señalaron como predictores de los resultados quirúrgicos en este estudio. Los niveles más elevados del grado de Fürhman (III y IV) y la histología tumoral también se han señalado como factores predictores adicionales, encontrándose peores resultados para tumores de estirpe papilar, no clasificado y carcinoma de ductos colectores (168),(169). Sin embargo, no se determinaron diferencias con respecto a otras estirpes tumorales o niveles de trombo diferentes.

1.11.1.3. Evaluación preoperatoria

Los avances en la evaluación preoperatoria del paciente quirúrgico han demostrado disminuir la morbilidad asociada a los procedimientos de forma global, y también de forma particular en el paciente afectado de CCR con extensión venosa tumoral (113). La evaluación de la fuente y el grado de extensión de la enfermedad es crítica para determinar la secuencia de actuaciones a raíz del diagnóstico, incluyendo entre otras la previsión de la necesidad de maniobras de circulación extracorpórea (170). La capacidad de la TC para identificar el nivel anatómico del trombo tumoral asociado en este tipo de pacientes se ha incrementado de forma notable con las mejoras tecnológicas (171). La utilidad de la resonancia magnética (RM) para predecir de forma fiable la infiltración de la pared venosa, la cual conlleva peor pronóstico, también se ha establecido (141). Así, desde hace ya algún tiempo, la evaluación preoperatoria del paciente con CCR y afectación venosa se realiza mediante los hallazgos proporcionados por la TC-multidetector o la RM, las cuales proporcionan una adecuada descripción del grado de extensión de la enfermedad al debut y permiten identificar la secuencia de las actuaciones y el modo de afrontar el reto quirúrgico que suponen estos casos.

1.11.2. Factores derivados de la intervención (factores quirúrgicos)

Las complicaciones relacionadas con la intervención propiamente dicha, las infecciones de la herida quirúrgica y el sangrado postoperatorio suponen casi la mitad del total de efectos adversos post-quirúrgicos (149). La nefrectomía radical asociada a trombectomía constituye un procedimiento de gran demanda técnica y presenta un auténtico reto para el cirujano debido a las complicaciones potenciales que pueden presentarse durante la intervención, como la hemorragia intraoperatoria masiva, la lesión accidental de estructuras adyacentes o el tromboembolismo pulmonar intraoperatorio.

1.11.2.1. Hemorragia

Las cifras publicadas de hemorragia incontrolable que conduce a la exanguinación durante el procedimiento alcanzan el 7.5% (172). El sangrado intraoperatorio potencial depende fundamentalmente de la disposición anatómica del campo quirúrgico. La cantidad de tejido neoplásico intravascular (nivel anatómico del trombo y grado de oclusión), la presencia de circulación colateral en respuesta a la obstrucción y la afectación de las estructuras adyacentes, pueden incrementar la dificultad del procedimiento quirúrgico, y por tanto, las posibilidades de hemorragia importante.

Como regla general, el grado de disección necesario para la resolución de un caso de CCR con afectación venosa se encuentra íntimamente ligado al nivel anatómico que alcanza la trombosis en el interior de la vena cava inferior. La adición sucesiva de maniobras quirúrgicas para el manejo de niveles de trombosis crecientes también incrementa el riesgo de complicaciones. Por ejemplo, en una serie de gran volumen llevada a cabo por Blute et al. (69), se observó que niveles crecientes de trombosis asociaba un incremento en el número de complicaciones (8.6%, 15.2%, 14.1%, 17.9% y 30.0%, respectivamente para los niveles 0 a IV).

La trombosis situada sobre el nivel del diafragma puede requerir la apertura del atrio derecho para asegurar la excisión completa del tejido tumoral (173). Aunque la cardiotoromía bajo las condiciones de circulación extracorpórea se ha considerado prácticamente axiomática para todos los casos en los que se objetivaba extensión trombótica tumoral supradiafragmática (69), el empleo de este tipo de maniobras se ha correlacionado con un incremento notable en la morbilidad postoperatoria (174). En una serie reciente publicada por Lubahn et al. (175), se observó que los tumores que precisaban procedimientos de circulación extracorpórea asociaban un incremento del riesgo de complicaciones postoperatorias, incluida la hemorragia.

Los determinantes principales de la circulación colateral son la localización del segmento venoso ocluido, la longitud y el grado de la oclusión y el número de venas afectado por la oclusión (143). Estos elementos, de forma aislada y en combinación, determinan la redistribución venosa de retorno al corazón. En general, las oclusiones de mayor longitud y grado favorecen la amplificación de la aparición de vasos venosos colaterales, y por tanto un incremento en el riesgo de sangrado durante la intervención. Además la oclusión completa o en íntimo contacto con la pared venosa, puede requerir de resecciones segmentarias a nivel de la vena cava inferior para la completa exéresis del tejido tumoral. Bajo estas circunstancias, la circulación colateral se encuentra presente casi indefectiblemente, haciendo que la reconstrucción venosa sea innecesaria en un alto porcentaje de los casos. Sin embargo, en casos de circulación colateral insuficiente (presencia de edemas en miembros inferiores, o

riesgo de retorno venoso insuficiente) puede ser necesaria la colocación de una prótesis para el mantenimiento del flujo venoso de retorno tras la resección segmentaria de la VCI.

1.11.2.2. Lesión accidental de estructuras

La resección de estructuras adyacentes al origen de la enfermedad se ha relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias diversas. La lesión de estructuras viscerales o vasculares durante la intervención puede resultar en una amenaza para la vida del paciente si no se perciben a tiempo. La afectación de las estructuras adyacentes al origen de la neoplasia puede favorecer la necesidad de una disección mayor y más tediosa. En una serie reciente publicada por Zisman et al. La infiltración de las estructuras adyacentes y los linfáticos relacionados con la zona problema se identificó como un predictor independiente de lesión vascular y sangrado, y por tanto, con la necesidad de transfusión tanto intra- como postoperatoria. Por el contrario, la tasa de complicaciones quirúrgicas no resultó ser superior en casos de enfermedad localmente avanzada o metastásica, excepto en los casos en los que se intentó la realización de una metastasectomía planificada (176).

1.11.2.3. Embolismo pulmonar

Probablemente la complicación más temida en los casos de CCR con afectación venosa tumoral es la embolización de fragmentos de la trombosis en la circulación pulmonar secundaria a la manipulación quirúrgica. Esta complicación se ha comunicado de forma infrecuente (1.5-3.4% de los casos), aunque cuando ocurre, la tasa de mortalidad derivada es extremadamente alta, alcanzando el 60-75% de los casos (177). Los niveles de trombosis más proximales y aquellas trombosis que asocian trombo sanguíneo se han señalado como factores principales de aumento de la tasa de embolismo pulmonar perioperatorio (178),(179).

1.11.3. Factores relacionados con el cirujano y el equipo quirúrgico

Las estrategias de tratamiento actuales descansan sobre equipos multidisciplinares, conduciendo la capacidad del experto individual hacia un proceso unificado de cuidados. De forma paralela, los cuidados perioperatorios han evolucionado desde el establecimiento de grupos especializados de enfermería hasta la cooperación a diferentes niveles de profesionales formados para dar solución a los problemas relacionados con un determinado proceso. Los estudios observacionales han identificado un nivel individual y un nivel de equipo como sustrato sobre el que se asienta la práctica de la cirugía de forma global (180) (181)(182) (183) (184).

1.11.3.1. Cirujano

La competencia clínica es una combinación de los factores cognitivos (adquisición y aplicación de conocimientos, toma de decisiones, utilización de recursos, y aprendizaje basado en la experiencia), trato personal y aptitudes psicomotrices (aptitudes técnicas) (185), (186). Una vez los resultados quirúrgicos se han ajustado en relación a los factores de riesgo dependientes del paciente, el resto de la variación en los resultados puede explicarse por la aptitud personal del cirujano y la técnica empleada. El sistema de residencia introducido por Halsted en 1889 (187), continúa siendo el referente sobre el que actualmente asienta la formación del especialista.

Sin embargo, los avances en la teoría de la educación, y la presión determinada por los sistemas asistenciales, han generado preguntas acerca de la fiabilidad de este sistema de aprendizaje de aptitudes. Estas presiones incluyen la disminución de la jornada laboral de los residentes en formación y el énfasis en los criterios de rendimiento impuestos por las circunstancias actuales de los centros hacia formas más eficientes de trabajo, lo que propicia sin duda una disminución del tiempo dedicado a la enseñanza o el aprendizaje. El incremento en la complejidad de los casos y el énfasis en disminuir o mitigar el error limitan la capacidad docente del cirujano senior. Un incremento del volumen, más que la selección de casos adecuada, determina en la actualidad la formación del especialista (188).

En cirugía, “el experto” se ha definido como aquel cirujano con gran experiencia y un número de casos tratados elevado y por tanto con mejores resultados. Sin embargo, el volumen de forma aislada no proporciona las aptitudes para llevar a cabo un procedimiento de gran complejidad, ya que incluso la obtención de buenos o malos resultados se ha observado entre cirujanos de elevado y bajo volumen de pacientes tratados. De este modo, la “práctica deliberada” (centrada en determinadas áreas) ha emergido como el sustrato sobre el cual se apoya la obtención de la maestría (189). En el modelo actual de práctica quirúrgica las oportunidades para la práctica deliberada son escasas, por lo que ha crecido el interés por la formación superespecializada dirigida. Las intervenciones son cada vez más complejas en la uro-oncología, y más complejas en el caso de la nefrectomía con trombectomía asociada. La superespecialización en uro-oncología trata de preparar a los futuros cirujanos para afrontar estos casos con éxito, pero el CCR con afectación venosa es infrecuente y la posibilidad de tratamiento para un especialista en formación es escaso. La formación en uro-oncología asociada a una formación sólida en la cirugía del trasplante debe instaurarse como una forma reglada de formación para el futuro especialista en casos similares.

Durante la última década existe cada vez más evidencia de que los efectos adversos relacionados con la cirugía también se originan a partir de errores de comportamiento con independencia de los que se producen como consecuencia de falta de experiencia técnica. Aunque la capacidad y aptitudes técnicas son imprescindibles para la consecución de una cirugía segura, de forma aislada no tienen entidad suficiente para mantener niveles elevados de adecuación en el tiempo. Además, las que actualmente han dado en denominarse habilidades no técnicas (190) se ha demostrado que son tan importantes (y en ocasiones más importantes) que las habilidades técnicas para asegurar un resultado óptimo en el tratamiento de los pacientes que van a ser sometidos a una intervención.

Estas habilidades no-técnicas incluyen habilidades sociales, de equipo e interpersonales, y probablemente constituyan pilares básicos del error en cirugía de forma global (191), (192)

(193) (194) (195)

1.11.3.2. Equipos multidisciplinares y comunicación

Diferentes grupos de profesionales son responsables de aspectos muy concretos del tratamiento global del paciente quirúrgico. Esta situación se pone de manifiesto de una forma particularmente notable en el tratamiento quirúrgico del paciente con CCR y afectación venosa tumoral. El establecimiento y desarrollo de estos equipos es esencial en este tipo de cirugía. La comunicación fluida, concisa y efectiva entre todos los miembros del servicio favorece la obtención de resultados perioperatorios óptimos (192).

Reuniones, paneles de expertos y grupos de colaboración. Cada vez más la aparición de guías de buena práctica clínica en cirugía oncológica hace imprescindible la reunión de profesionales

de diferentes especialidades. Se ha estimado que hasta un tercio de las indicaciones o las actitudes de manejo frente a una situación determinada son objeto de cambio o modificación como resultado de la aparición de este tipo de documentos de consenso basados en la evidencia (196). Las recomendaciones de los paneles de expertos (173) y el análisis de los datos procedentes de múltiples estudios de colaboración son de un valor incalculable en el estudio de enfermedades poco frecuentes como el CCR con afectación venosa tumoral, ya que la experiencia de las instituciones de forma aislada carece de la entidad necesaria como para ser representativa y facilitar la extrapolación de los resultados obtenidos (166),(169).

1.11.4. Factores postoperatorios

1.11.4.1. Movilidad e independencia del paciente

Los esfuerzos para promocionar la autonomía del paciente son cruciales. Estos esfuerzos incluyen la retirada precoz de catéteres, vías y otros dispositivos que impiden una deambulación adecuada. El empleo rutinario de los drenajes abdominales (197) (198) y las sondas nasogástricas (199) incrementan la morbilidad relacionada con la infección y las alteraciones del tracto gastrointestinal sin beneficio alguno para el paciente. No existen a día de hoy recomendaciones estrictas a este respecto tras la cirugía del CCR con afectación venosa tumoral, aunque es preferible emplear su utilización siempre que sea posible. La sonda vesical debe retirarse tras las primeras 24 horas postoperatorias en los procedimientos mayores abdominales. Las tasas de recateterización son iguales o inferiores al 10%, pero sin embargo el número de infecciones urinarias relacionadas con este tipo de dispositivos desciende de manera significativa realizando una retirada precoz de la sonda vesical (200), (201). La movilización precoz del paciente encamado y el mantenimiento de una buena higiene del sueño mediante sedación nocturna es importante.

1.11.4.2. Tratamiento antitrombótico post-operatorio

El tromboembolismo venoso representa una de las causas más frecuentes de muerte prevenibles entre los pacientes quirúrgicos oncológicos. La incidencia de tromboembolismo venoso se incrementa con la cirugía reciente, los estadios más avanzados de la enfermedad oncológica y el periodo de hospitalización (202). La mayor parte de los centros fomentan el empleo de trombopprofilaxis durante el periodo de hospitalización del paciente recién intervenido en base al empleo de las guías de buena práctica clínica actuales (203), (204). Recientemente Woodruff et al. (205) revisaron la literatura relevante acerca del manejo postoperatorio de los pacientes con CCR y trombo tumoral proporcionando recomendaciones específicas acerca del tratamiento anticoagulante postoperatorio, el empleo de filtros en la VCI y la necesidad y los medios de diagnóstico por imagen para el diagnóstico y el seguimiento de los eventos trombóticos postoperatorios de estos pacientes (206).

1.11.4.3. Preparación y adiestramiento de los equipos de enfermería

Uno de los aspectos más importantes acerca del manejo postoperatorio de los pacientes con CCR y trombosis tumoral es el relacionado con la formación del personal de enfermería que deberá enfrentarse con este tipo de situaciones postoperatorias. Klipfel et al. (207) en su trabajo señalaron la necesidad de un personal de enfermería adiestrado.

1.11.5. Factores relacionados con el entorno (ambientales)

Los resultados de la intervención también dependen en cierta medida del entorno en el que se desarrollan los acontecimientos. El impacto de los sistemas de salud en la cantidad y calidad de las complicaciones postoperatorias se ha convertido hoy en día en un tema de incesante actividad investigadora, ya que algunos sistemas son capaces de manejar más eficazmente las complicaciones y proporcionar unos cuidados de mayor calidad ante una situación de este tipo que otros.

La complejidad de las intervenciones necesarias para dar solución a un CCR con afectación venosa hace que sean los centros de tercer nivel los adecuados para el manejo de este tipo de pacientes, aunque también se han obtenido buenos resultados en los hospitales de bajo volumen de pacientes (208). Una comprensión adecuada del impacto que supone el entorno en la calidad y cantidad de las complicaciones permitiría establecer estrategias de prevención y tratar de mejorar estos resultados (209), (210).

1.12. Estrategias para reducir la aparición y la gravedad de las complicaciones en la nefrectomía radical con trombectomía venosa

La innovación implica la adición de algo nuevo, ya sea una idea, un método o un dispositivo con el objeto de mejorar el estándar aplicado en un momento determinado. En la era quirúrgica moderna, este proceso discurre a través de un sistema gradado de pensamiento original, ingenuidad quirúrgica e investigación rigurosa. Mientras que las mejores innovaciones presentan un potencial incomparable para la inducción de cambios mayores en los paradigmas quirúrgicos al uso, la gran mayoría no alcanzan este objetivo. Aunque no tengan la capacidad de atraer la misma atención por parte de la comunidad científica que los cambios paradigmáticos, estas “otras” innovaciones son de vital importancia en la evolución de una superespecialidad quirúrgica. A continuación se describen una serie de estrategias innovadoras, que de acuerdo con el perfil de intervención anteriormente establecido pueden minimizar el número y la severidad de las complicaciones perioperatorias relacionadas con la intervención quirúrgica de estos casos tan complejos (figura 31).

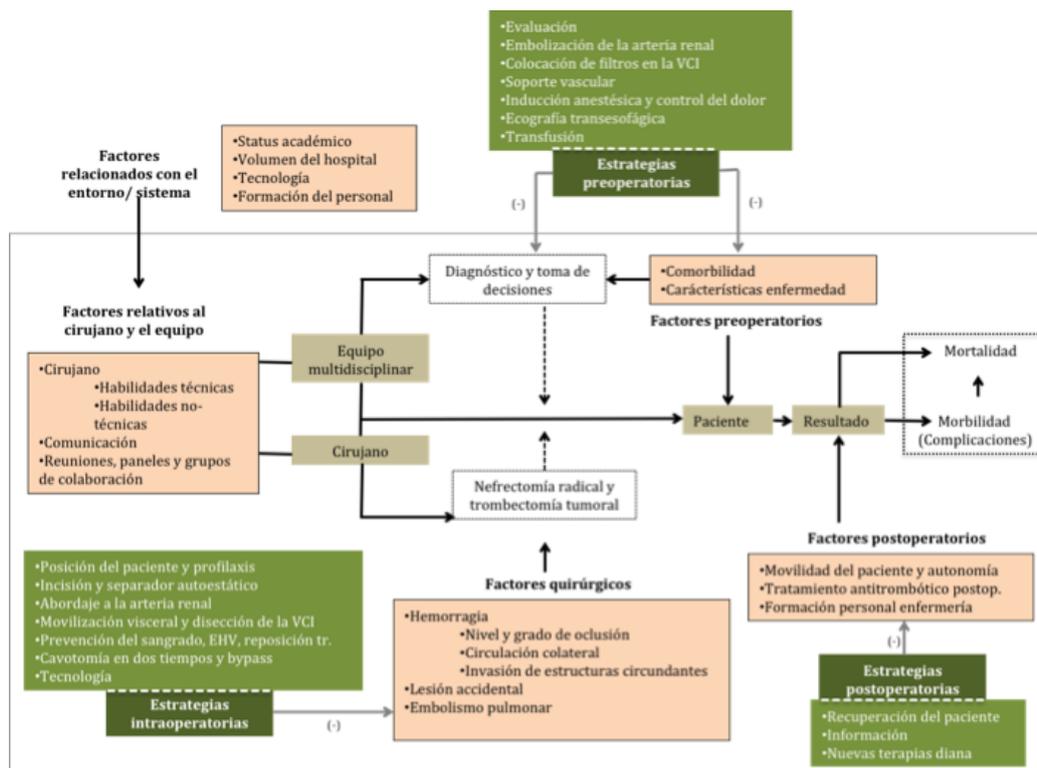


Figura 31. Estrategias dirigidas a disminuir el impacto y las consecuencias de las complicaciones en el contexto de la cirugía del carcinoma renal con afectación venosa tumoral.

1.12.1. Estrategias preoperatorias

1.12.1.1. Evaluación preoperatoria

Habitualmente, los sistemas de clasificación empleados con fines de planificación preoperatoria en los casos de CCR con extensión venosa tumoral, se han basado en la descripción del grado y la extensión de la afectación venosa. Probablemente, el sistema más ampliamente empleado desde su descripción sea el proporcionado por Neves y Zincke (127). Sin embargo, es posible, que este sistema no proporcione la suficiente información para llevar a cabo una toma de decisiones preoperatoria adecuada, especialmente en casos de compromiso de los segmentos retrohepático y suprahepático/infradiafragmático de la vena cava inferior (algunos de los casos de nivel III de la clasificación de la Clínica Mayo). Por el contrario, el Sistema de Clasificación de Miami puede proporcionar información adicional en estos casos particulares al realizar una subdivisión basada en determinadas referencias anatómicas y su relación y disposición respecto a la extremidad más proximal de la trombosis venosa tumoral (211).

1.12.1.2. Embolización preoperatoria de la arteria renal

Esta maniobra persigue el objetivo de disminuir la circulación arterial intrarrenal y por tanto el volumen de la masa renal, al mismo tiempo que por la devascularización, de forma secundaria también se produciría una disminución de la circulación colateral en relación a la masa renal, que puede ser origen de dificultades y complicaciones durante el transcurso de la intervención. Aunque la experiencia aislada de algunas instituciones en el mundo soporta este tipo de

prácticas desde el punto de la evidencia local con el objetivo primordial de facilitar en lo posible la intervención de estos casos (212), se ha comprobado, que esta técnica presenta claras desventajas que pueden desaconsejar su uso. Subramanian et al. (213), demostraron que no existían ventajas en la realización preoperatoria de una embolización de la arteria renal principal del lado afecto por la tumoración en los casos de CCR con extensión venosa, y que de hecho, este método podía en algunos casos incrementar el riesgo de complicaciones perioperatorias y la mortalidad asociada al procedimiento probablemente por la inducción de una reacción inflamatoria sistémica y local significativa particularmente evidente alrededor de la masa renal y en las zonas adyacentes del campo quirúrgico. De set modo, la elevada incidencia del denominado “síndrome post-embolización” y en muchos casos la severidad de su presentación clínica han condicionado que algunos paneles de expertos dejen de recomendar su empleo (173).

1.12.1.3. Colocación preoperatoria de filtros de vena cava inferior

La posibilidad de migración de fragmentos de la trombosis tumoral intravenosa hacia la circulación pulmonar (embolismo pulmonar) durante el trascurso de la trombectomía, favorecieron el empleo preoperatorio de filtros de vena cava como maniobra preventiva (214). Actualmente, esta recomendación se mantiene aún en tela de juicio, debido en parte a la posibilidad de aparición de complicaciones graves relacionadas con el procedimiento como la ruptura de la pared venosa de la cava durante su colocación (215), por no mencionar la posibilidad de movilización proximal del dispositivo hasta cavidades cardiacas tras su emplazamiento generando un taponamiento cardíaco (216)

Aunque sujeto a diversidad de opiniones, si el paciente presenta un embolismo pulmonar preoperatorio en el momento del diagnóstico inicial, no existiría la indicación de colocación de uno de estos dispositivos. En muchos de estos casos, si no en todos, el embolismo pulmonar se encuentra producido por una mezcla de fragmentos de trombo tumoral y sanguíneo. Los fragmentos de trombo tumoral son completamente insensibles al efecto de la medicación anticoagulante. Bajo estas premisas, la realización de una endarterectomía en condiciones de bypass cardiopulmonar se encuentra absolutamente recomendada si el objetivo principal de la intervención es la completa exéresis del tejido tumoral.

Por otro lado, los filtros de vena cava, aunque previenen en cierto modo la migración de fragmentos desprendidos desde el trombo principal, no proporcionan una adecuada profilaxis del crecimiento intravascular de la misma. De este modo, la trombosis puede englobar de forma progresiva el dispositivo después de su emplazamiento. Si esta situación se produce, la complejidad del procedimiento se incrementa de manera exponencial, y lo que podía constituir un caso aparentemente adecuado para realizar una exéresis completa puede convertirse en un caso prácticamente irresecable.

La localización anatómica del límite proximal del trombo y el grado de oclusión luminal de la vena cava inferior también pueden por sí mismos contraindicar la colocación de uno de estos dispositivos. En algunos casos de trombosis muy proximal (casos de nivel III y IV) la posibilidad física de colocación del dispositivo en un lugar adecuado es improbable debido al conflicto de espacio entre la situación del ostium de las venas hepáticas mayores y la situación de la aurícula derecha. Obviamente, es imposible colocar el dispositivo en el interior del atrio derecho. Además, el empleo de un abordaje distal (transfemoral) en lugar de un abordaje proximal (transyugular) para colocar el filtro en el interior de la vena cava puede generar la

movilización y fragmentación del trombo principal con consecuencias devastadoras para el paciente.

En los casos en los que el flujo a través de la vena cava inferior se encuentra completamente interrumpido, la colocación de un dispositivo de estas características puede no ser necesaria ya que el trombo funcionaría eventualmente como un filtro impidiendo el paso de fragmentos en sentido proximal. Como resultado de una obstrucción completa, se produce una redistribución de flujo venoso en sentido proximal para mantener la precarga cardiaca intacta. Esta redistribución de flujo se produce a expensas de una red de vasos venosos colaterales secundarios que se ingurgitan en respuesta al incremento de flujo redistribuido y por tanto pueden presentar un calibre variable. En algunas ocasiones el diámetro de estos vasos es suficientemente amplio para permitir el paso de fragmentos desprendidos de la trombosis principal en sentido proximal y, por tanto, la colocación de un único filtro en la luz de la vena cava inferior puede no prevenir de forma adecuada la migración proximal de los fragmentos que alcanzan la circulación pulmonar a través de estas vías accesorias neoformadas. Sin embargo, si la colocación de un filtro se considera indispensable (trombosis de nivel II, no completamente obstructivas con o sin trombosis sanguínea asociada), este debe colocarse durante el espacio comprendido entre las 48 horas que transcurren antes de proceder a la intervención con la intención de minimizar al máximo el riesgo de aparición de las complicaciones mencionadas anteriormente (205).

1.12.1.4. Soporte vascular

Cada caso debe ser discutido con el anestesiólogo encargado antes de proceder a la entrada en el quirófano. De este modo es posible alcanzar un acuerdo consensuado acerca de los accesos vasculares requeridos durante la intervención (217), (218) (219) (220) (221) (221) (222) (223) (224).

Existen multitud de catéteres disponibles, con papeles muy diferentes entre sí, que pueden emplearse en el manejo intra- y postoperatorio de este tipo de pacientes (218), (225). En la mayor parte de las ocasiones, la resección rutinaria de trombosis intravasculares un mínimo de una vía arterial, un catéter arterial pulmonar y una vía venosa central de gran calibre suelen ser suficientes (226). Sin embargo, uno de los objetivos prioritarios del cuidado perioperatorio de estos pacientes es evitar el daño iatrogénico (227). Los pacientes afectados de cáncer presentan un incremento del riesgo de trombosis venosa e infección simplemente por el curso clínico de su enfermedad (228). Además una vía venosa yugular cuyo extremo se encuentre situado en el interior de la aurícula derecha puede inducir la movilización de fragmentos de la trombosis principal (si se encuentra en contacto con ella) antes de la obtención de un control vascular quirúrgico adecuado, y por tanto, en ocasiones debería evitarse su uso en estos casos. Del mismo modo, la retirada precoz de los catéteres centrales en la sala de reanimación inmediatamente tras la intervención, cuando los riesgos de sangrado intraoperatorio y postoperatorio han disminuido, parecen evitar la aparición potencial de complicaciones tromboticas e infecciosas secundarias a su empleo (229), (230) (231).

1.12.1.5. Inducción anestésica y control del dolor postoperatorio

Es recomendable que el cirujano se encuentre en el interior del quirófano en el momento de la inducción anestésica, mientras se realizan las maniobras de intubación orotraqueal y durante los primeros compases de la ventilación asistida del paciente. En la mayor parte de los casos, la inhalación de agentes anestésicos en combinación con la utilización de narcóticos

intravenosos proporciona el esquema de inducción anestésica más satisfactorio (226). La administración de anestesia epidural debe evitarse, ya que el riesgo de desarrollo de hematomas epidurales es elevado en caso de pérdida sanguínea importante y coagulopatía secundaria. Aunque, para aquellos pacientes con trombosis intravenosas de menor nivel anatómico y perfil de coagulación normal, la administración intratecal de un bolo de opiáceos puede mejorar el control del dolor postoperatorio.

1.12.1.6. Ecocardiografía transesofágica

Los trombos tumorales más proximales y de menor consistencia, y aquellos que asocian trombosis sanguínea, presentan un riesgo incrementado de embolismo pulmonar (179). La ecocardiografía transesofágica (ETE), permite una evaluación excelente del tamaño, la morfología y la movilidad de la extremidad proximal de la trombosis (232). La realización de una ETE en tiempo real durante la intervención no sólo ayuda en la caracterización de la extremidad proximal de la trombosis, sino que también permite el acceso a la visualización de cualquier fragmento de la trombosis que pueda potencialmente provocar la aparición de un tromboembolismo pulmonar., especialmente si se emplean maniobras como la “movilización proximal de la trombosis” en los casos de nivel III más proximales. La información vial indirecta proporcionada por la ETE permite el manejo de casi la totalidad de estos casos desde un campo exclusivamente abdominal (233). El anestesiólogo encargado del caso debe desarrollar las habilidades técnicas precisas para su utilización intraoperatoria, ya que puede considerarse una herramienta fundamental en el manejo de estos pacientes.

1.12.1.7. Transfusión

La anemia constituye un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes de CCR con trombosis tumoral que van a ser sometidos a cirugía. Sin embargo, un dogma ampliamente difundido en la “cultura oncológica” hace referencia a la necesidad de intentar evitar la transfusión de hemoderivados en estos pacientes siempre que sea posible por el efecto inmunosupresor que presentan (234). A pesar del gran número de publicaciones con carácter experimental llevados a cabo hasta la actualidad, los mecanismos de inmunomodulación relacionados con la administración de hemoderivados aún no se ha dilucidado correctamente. En cualquier caso, el paciente oncológico que recibe este tipo de tratamientos, incluidos en este caso los pacientes de CCR con trombosis tumoral asociada, mantienen a lo largo del seguimiento una tendencia a la obtención de peores resultados oncológicos en términos de progresión tumoral y recurrencia (235). El desarrollo de técnicas de curso meticuloso que traten de preservar la anatomía y generen un daño tisular colateral escaso, junto a la instauración de una situación de hemodilución iatrogénica suelen ser eficaces a la hora de minimizar el consumo de hemoderivados (236). Un catéter emplazado en la arteria pulmonar puede resultar de gran ayuda en casos de pérdida sanguínea y necesidad de reposición de volumen a base de hemoderivados importante (226).

En casos en los que se prevea una pérdida sanguínea considerable, puede emplearse como medida intermedia un dispositivo de recaptación sanguínea tipo cell-saber, ya que, un metaanálisis de reciente aparición sugiere que los resultados oncológicos no son inferiores cuando se emplea la retransfusión de los hematíes perdidos durante la intervención (237). En este estudio, se recomienda la administración de los productos del cell-saber en todos los casos en los que la estimación del sangrado supere unas expectativas de 1000 mL. En

cualquier caso, los hemoderivados que presumiblemente van a ser empleados durante el transcurso de la intervención deben ser reservados con anterioridad a la fecha prevista para la misma si no existe disponibilidad de un sistema de recaptación en el centro (226).

1.12.2. Estrategias intraoperatorias

1.12.2.1. Colocación del paciente

Los procedimientos de larga duración en condiciones de anestesia general, con miorelajación completa, incrementan el riesgo de lesión nerviosa periférica por la situación del paciente en la mesa operatoria durante el transcurso de la intervención. Una abducción, extensión o rotación externa significativa del miembro superior pueden generar una elongación o distracción sobre el plexo braquial y dar lugar a una neurapraxia con limitación motora transitoria o una lesión permanente sobre esta estructura con parálisis secundaria. La disposición de los miembros superiores a ambos lados del cuerpo con adecuada protección con soportes de gel a nivel de los hombros y los codos puede prevenir las lesiones desapercibidas del plexo braquial y el nervio cubital. Además esta estrategia proporciona al cirujano un espacio amplio y cierto grado de libertad de movimiento a ambos lados del paciente.

1.12.2.2. Profilaxis

Actualmente no se dispone de una guía de práctica clínica específica acerca del manejo profiláctico de infecciones relacionadas con la herida quirúrgica o infecciones post-operatorias en el contexto de la nefrectomía radical asociada a tromboectomía como forma de tratamiento del CCR con trombosis tumoral asociada. Sin embargo, se recomienda la administración de una única dosis de un antibiótico de amplio espectro durante la inducción anestésica y antes de que se proceda a la realización de la incisión. Existe también una recomendación acerca de la administración de un segundo bolo de antibiótico con carácter profiláctico en aquellos procedimientos superiores a 4 horas de duración total (238), (239) (240) (241) (242).

Los sistemas de compresión variable y el empleo de medias compresivas parecen reducir el riesgo de episodios trombóticos en aquellos pacientes afectos de cáncer que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica. Estos sistemas compresivos deben emplearse por un espacio de al menos 30 minutos anterior al inicio de la intervención, y mantenerse colocados (medias compresivas) hasta que el paciente ha comenzado la deambulación en el periodo postoperatorio (202), (203)

1.12.2.3. Incisión

Históricamente se han empleado un gran número de incisiones quirúrgicas diferentes en el tratamiento del CCR con extensión venosa tumoral. Habitualmente, el empleo de un tipo determinado de incisión se encuentra determinado por el tipo, el volumen y la localización anatómica de la masa renal a extirpar, su relación con las estructuras viscerales vecinas y el nivel anatómico que alcanza la trombosis en el interior de la vena cava inferior. Los accesos a través del flanco y toraco-abdominales se empleaban en el pasado con más frecuencia (202). Las incisiones xifo-públicas a través de la línea media abdominal y las incisiones transversas

subcostales son las preferidas por la mayor parte de los cirujanos en la actualidad, ya que evitan el empleo de un tubo torácico en el postoperatorio. Además, ambos tipos de incisión pueden combinarse con una esternotomía media, en aquellos casos en los que se requiera la instauración de medidas de circulación extracorpórea (bypass cardiopulmonar).

Las incisiones transversas abdominales se basan en principios fisiológicos más adecuados y en general deben recomendarse, ya que dan lugar a menor número de complicaciones en el periodo postoperatorio, así como a un menor número de hernia incisional postoperatoria [210]. Una revisión sistemática llevada a cabo recientemente he demostrado que tanto el empleo de medicación analgésica como el compromiso respiratorio pueden mejorarse en el periodo postoperatorio mediante el empleo de este tipo de incisiones. Sin embargo, la diferencia entre ambos tipos de incisión en lo referente a complicaciones postoperatorias de carácter importante no parece importar consideraciones clínicas relevantes ya que la diferencia en las tasas de complicación o el tiempo de recuperación tras la intervención no muestran diferencias significativas (138).

A pesar de que el abordaje a través de la línea media puede proporcionar una exposición quirúrgica excelente, este tipo de incisión puede comportar un efecto telescópico a medida que se adquiere profundidad en el campo. Este hecho puede poner en riesgo el adecuado control de las áreas “más profundas” del campo quirúrgico, e implicar una disminución global en la seguridad del procedimiento. Por el contrario, la incisión trirradiada (incisión de Chevron modificada en estrella de Mercedes) combina de forma adecuada las ventajas ofrecidas por las incisiones longitudinales y transversas abdominales sin incrementar el riesgo de complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica en el postoperatorio inmediato. No obstante, la elección del mejor acceso aún depende en gran medida de la preferencia del cirujano (138).

1.12.2.4. Separador auto-estático

En los casos en los que se decida emplear una incisión trirradiada, es preferible utilizar un separador diseñado para cirugía hepática (p.e. separador de Rochard o separador de Thompson). De hecho, uno de los problemas fundamentales en la excisión de grandes masas retroperitoneales con trombos venosos de nivel anatómico proximal consiste en cómo obtener una adecuada exposición en áreas de difícil acceso como los cuadrantes retroperitoneales superiores. Los separadores de cirugía hepática permiten aplanar las cúpulas diafragmáticas mediante la extensión de los bordes costales inferiores hacia las axilas. Este aplanamiento en las cúpulas diafragmáticas elimina en parte la profundidad del campo y permite un acceso simplificado a este nivel (243).

1.12.2.5. Abordaje de la arteria renal

El acceso a la arteria renal principal constituye uno de los pasos fundamentales de toda nefrectomía. El control de esta estructura durante los primeros compases de la intervención facilita la excisión de la masa disminuyendo o eliminando el aporte sanguíneo arterial de la masa, al mismo tiempo que previene la teórica posibilidad de diseminación hematogena del proceso neoplásico.

El acceso a la arteria renal principal puede realizarse a través de dos planos de disección diferentes: abordaje anterior y abordaje posterior. Cada plano presenta ventajas específicas

que facilitan el control vascular de esta estructura en determinadas circunstancias. El abordaje posterior (140), requiere la liberación de las adherencias posteriores situadas entre la superficie posterior de la fascia de Gerota y la pared abdominal posterior. Aunque puede parecer un abordaje más complejo, este tipo de abordaje, por su configuración y desarrollo, evita la necesidad de sección y control de la circulación colateral relacionada con la masa, que predominantemente se distribuye a nivel anterior y medial a la situación de la unidad renal. De este modo, este tipo de abordaje proporciona un acceso rápido y seguro a la situación de la arteria renal principal a nivel proximal (cerca del ostium en la Aorta). Este acceso puede representar la mejor opción en casos de marcada circulación colateral, o en aquellos casos en los que el hilio renal se encuentra englobado en el crecimiento de un bloque adenopático sobre los grandes vasos retroperitoneales.

Por el contrario, el abordaje anterior (137) puede constituir la mejor opción en aquellos casos en los que el volumen de la masa sea muy importante y la movilización de la unidad renal se encuentre muy comprometida. Este acceso es probablemente más rápido, proporciona control vascular sobre las dos unidades renales al mismo tiempo, aunque requiere un plano anterior expedito y una disección más prolongada a nivel de los grandes vasos que pueden resultar más fácilmente lesionados.

1.12.2.6. Movilización visceral

El abordaje anterior a los riñones se obtiene mediante la movilización en sentido medial de los segmentos de colon implicados en cada caso. Una incisión longitudinal a nivel de la línea blanca de Toldt es imprescindible para poder llevar a cabo este tipo de maniobra. La rotación medial del colon, proporciona el acceso a la superficie anterior de la fascia de Gerota de forma progresiva.

Tanto la maniobra de Kocher como la movilización hepática (244), completan la exposición renal derecha, mientras que la movilización del complejo formado por el estómago, el bazo y el páncreas permite una inspección completa del plano renal anterior (245)

1.12.2.7. Disección de la vena cava inferior

El control vascular de la vena cava inferior obstruida debe realizarse a tres niveles diferentes: infrahepático/renal, retrohepático/suprahepático-infradiafragmático y supradiafragmático (138), (140).

Nivel infrahepático y venas renales. Todo vestigio de tejido linfático debe eliminarse de la superficie anterior del segmento de vena cava inferior infrahepático. Ambas venas renales deben disecarse de forma circunferencial para posteriormente poder ser clampadas antes de la realización de la cavotomía. La superficie posterior de la vena cava inferior debe liberarse completamente de sus adherencias a la pared abdominal posterior mediante la ligadura y sección de todos los afluentes lumbares situados a este nivel, permitiendo de este modo un control circunferencial completo de este segmento de vena cava inferior. El control circunferencial completo obtenido persigue el objetivo de limitar la pérdida sanguínea de todos aquellos vasos ingurgitados como respuesta a la obstrucción con afluencia sobre este segmento venoso tras la realización de la cavotomía

Nivel retrohepático/suprahepático-infradiafragmático. La exposición completa de este segmento de la vena cava inferior requiere la movilización del hígado. En 1989, Tzakis et al. (246) describieron la denominada técnica “piggy-back” basada en una interrupción tangencial del flujo de salida hepático a través de las venas hepáticas mayores con intención de evitar la oclusión del flujo de retorno a través de la vena cava inferior durante la fase anhepática del trasplante ortotópico hepático. Para su realización, el hígado debe moverse completamente seccionando para ello todos los ligamentos que anclan esta estructura visceral a la pared abdominal posterior, de forma que el hígado permanece unido al cuerpo del paciente a través de las venas hepáticas mayores. Estas maniobras de disección permiten una amplia exposición del área “desnuda” del hígado situada detrás del lóbulo hepático derecho. Así mismo, el lóbulo derecho completamente movilizado puede moverse fácilmente en sentido medial y mantener despejada la zona correspondiente a los segmentos retrohepático y suprahepático-infradiafragmático de la vena cava inferior (140). Empleando la técnica “piggy-back” es posible obtener una mayor estabilidad hemodinámica durante el procedimiento, una fase anhepática de menor duración, un tiempo de intervención aminorado, un acortamiento del periodo de hospitalización y estancia en UCI, una disminución de la necesidad de transfusión de hemoderivados y en definitiva un abaratamiento de los costes derivados del procedimiento (247). Sin embargo, esta maniobra, debido a la necesidad importante de disección cercana a la situación de la vena cava inferior puede desprender y movilizar fragmentos de la trombosis que eventualmente y de forma desapercibida podrían alcanzar la circulación pulmonar, dando lugar a un tromboembolismo pulmonar intraoperatorio (248).

Nivel supradiafragmático. La liberación completa de la vena cava inferior a nivel diafragmático mediante la disección y apertura del tendón central del diafragma y la disección circunferencial de la vena cava inferior a este nivel, permite el acceso al segmento supradiafragmático de la vena cava inferior desde el campo quirúrgico abdominal (140). Posteriormente, el pericardio puede abrirse y la aurícula derecha moverse en sentido distal hacia el interior de la cavidad abdominal desde su situación torácica. La realización de esta maniobra permite la exéresis de la mayor parte de las trombosis de niveles más proximales (trombosis de nivel III-IV) sin necesidad de emplear para ello medidas de circulación extracorpórea.

1.12.2.8. Prevención del sangrado

Antes de realizar la cavotomía para la extracción de la trombosis tumoral del interior de la luz de la vena cava inferior, es esencial comprobar todas las fuentes de sangrado potencial que puedan ser controladas para evitar en la medida de lo posible el sangrado intraoperatorio secundario a esta maniobra. De modo habitual, las trombosis confinadas a la vena renal únicamente requieren el emplazamiento de un único clamp y una interrupción parcial del flujo a través de la vena cava inferior, aunque en algunos casos de nivel I, la consistencia de la trombosis y las características anatómicas de la vena renal, permiten el reposicionamiento digital del trombo en el interior de la luz de la vena renal, por lo que no es necesaria ninguna interrupción del flujo sanguíneo a nivel de la vena cava inferior. En la mayor parte de las ocasiones, los trombos de niveles I y II parcialmente oclusivos pueden resecarse mediante el emplazamiento único de un clamp vascular apropiado sobre la vena cava inferior de forma oblicua sin necesidad de interrumpir el flujo sanguíneo a través de esta estructura.

Por el contrario, las trombosis tumorales de nivel II en adelante generalmente requieren el clampaje secuencial de la porción infrarrenal de la vena cava inferior, la vena renal contralateral y la vena renal derecha. En estos casos el límite proximal de la trombosis determina la ubicación del clamp proximal. Idealmente, el flujo sanguíneo a través del hígado debe

preservarse en la medida de lo posible, ya que su interrupción transitoria (exclusión vascular hepática) puede generar complicaciones. Esta maniobra es de particular interés en casos de circulación colateral incompleta, en los que la precarga cardíaca se mantiene gracias al flujo residual que aún circula por la vena cava inferior en sentido proximal. En estos casos es recomendable realizar una prueba de interrupción del flujo con el clamp para comprobar la tolerancia hemodinámica del paciente, advirtiéndolo previamente al resto del equipo quirúrgico y permitiendo que el anestesiólogo se encuentre preparado ante la posibilidad de un colapso cardíaco. Puede emplearse un infusor rápido en estas circunstancias para reemplazar el volumen requerido para evitar una caída brusca de la precarga cardíaca, maniobra que eventualmente evitaría la hipotensión e hipoperfusión secundarias (143).

1.12.2.9. Exclusión vascular hepática

La exclusión vascular hepática puede facilitar la excisión de la trombosis, ya que el sangrado potencial procedente de este órgano se evitaría. Un pequeño orificio practicado en el omento menor permite el control circunferencial del flujo de entrada al hígado (maniobra de Pringle), mientras que un clamp emplazado a nivel de las venas hepáticas mayores controla el flujo de salida (139), (140).

1.12.2.10. Maniobra de reposicionamiento digital de la trombosis (“milking maneuver”)

En aquellos casos en los que el nivel anatómico comprometido por la trombosis alcanza un nivel proximal a la situación de las venas hepáticas mayores, y dependiendo de la situación particular de cada caso, el límite craneal de la trombosis puede reposicionarse bajo la situación del ostium de las venas hepáticas mayores con la intención de preservar el bypass natural circulatorio a través del hígado, sin necesidad de interrumpir el flujo sanguíneo a este nivel (211). La realización de una ETE en tiempo real al mismo tiempo que se reposiciona manualmente el extremo proximal del trombo intraluminal permite obtener una visión indirecta del procedimiento, que de este modo puede llevarse a cabo con total seguridad para el paciente. Sin embargo, en otras muchas situaciones, el límite craneal de la trombosis no puede reposicionarse bajo el nivel anatómico del ostium de las venas hepáticas mayores, y la denominada “cavotomía en dos tiempos” puede convertirse en la mejor opción para resolver quirúrgicamente el caso en cuestión.

1.12.2.10. Cavotomía en dos tiempos

Esta maniobra requiere la realización de una exclusión vascular hepática total transitoria. Una vez completado el control circunferencial sobre la vena cava inferior se inicia el primer tiempo de la cavotomía. La pared de la vena cava se incide hasta un nivel proximal al ostium de las venas hepáticas mayores y se procede a la exéresis de todos los restos de la trombosis hasta este nivel. Una vez completada la extracción de fragmentos la luz venosa se lava con solución heparinizada de forma abundante. El clamp proximal debe reposicionarse a un nivel inferior a la situación del ostium de las venas hepáticas mayores y la pared de la vena cava inferior se cierra con una doble sutura continua de material no reabsorbible (polipropileno 4-0). Una vez finalizada la primera parte de la cavotomía puede retirarse el clamp que había servido inicialmente para el control del flujo hepático de entrada (140) de modo que se reestablece el

bypass venoso natural a través del hígado. En un segundo paso, manteniendo el control vascular proximal bajo el nivel de las venas hepáticas mayores, se continúa la cavotomía en sentido distal hasta alcanzar la situación de las venas renales, para posteriormente proceder a retirar todo vestigio de trombosis intraluminal a este nivel. Habitualmente la pared venosa que contiene el ostium de la vena renal implicada se reseca junto a la trombosis para obtener un margen de resección libre (es frecuente la infiltración de la pared venosa a este nivel).

1.12.2.11. Resección de la vena cava inferior

Las condiciones clínicas que exigen una resección tangencial o circunferencial-segmentaria de la pared venosa de la vena cava inferior son raras e incluyen la obstrucción completa de la luz de la vena cava inferior, la presencia de una trombosis tumoral íntimamente adherida a la pared venosa, el atrapamiento de la vena cava por una masa adenopática de gran volumen o la infiltración directa de la pared venosa por la trombosis (143). Aunque habitualmente la planificación quirúrgica preoperatoria se realiza en base a la TC realizada con fines diagnósticos en el debut, la realización de una RM presenta una ventaja en estos casos a la hora de identificar adecuadamente la posibilidad de invasión de la pared venosa.

Las masas que comprometen hasta el 50% de la luz venosa de la vena cava inferior pueden tratarse mediante resección tangencial de la pared de la cava. Por el contrario, la interrupción completa y permanente a través de la vena cava mediante ligadura, sutura o grapado puede ser imprescindible en los siguientes escenarios: lesiones que comprometen más del 50% de la circunferencia de la luz venosa de la vena cava, la presencia de una obstrucción crónica completa a nivel de la cava sin evidencia de síntomas clínicos que sugieran la presencia de estasis venoso, riesgo elevado de tromboembolismo pulmonar debido a la presencia de trombo sanguíneo residual irresecable y lesión de la íntima de la pared venosa tras trombectomía que pudiera dar lugar a trombosis sanguínea secundaria (143).

1.12.2.12. Reconstrucción venosa

La interrupción del flujo venoso a través de la vena cava inferior puede realizarse en la mayor parte de los casos bajo el nivel de las venas hepáticas mayores sin grandes consecuencias. La resección circunferencial de un segmento de la vena cava inferior sin reconstrucción secundaria puede realizarse en casos de trombosis sanguínea residual importante sin la evidencia de edema de miembros inferiores aparente. Los cambios clínicos observables tras este procedimiento son leves, transitorios y generalmente se resuelven antes de proceder a la extrahospitalización del paciente.

Por el contrario, la resección aguda de un segmento de vena cava inferior sin evidencia de obstrucción crónica puede ser mal tolerada por la inexistencia de suficiente circulación colateral de retorno. Así, la reconstrucción de la luz venosa de la vena cava inferior debe considerarse en todos aquellos pacientes con edema de miembros inferiores preoperatorio, insuficiente circulación colateral en las pruebas de imagen diagnósticas o disrupción intraoperatoria de la circulación colateral preexistente por necesidad quirúrgica (143). Sin embargo, la decisión acerca de llevar a cabo o no la reconstrucción de la vena cava inferior debe balancearse adecuadamente por la preocupación de complicaciones importantes tras la

misma como la trombosis/oclusión del injerto, la infección del mismo o la aparición de una fístula enterocava en la evolución del procedimiento.

Aunque las cavotomías de pequeño tamaño pueden cerrarse por primera intención sin consecuencias relevantes, las resecciones de la pared venosa de mayor entidad pueden dar lugar a un estrechamiento relevante de la luz de la vena cava inferior, que genere trombosis por alteraciones del flujo a este nivel. Bajo estas circunstancias, puede emplearse un parche autólogo de vena para cubrir el defecto generado por la resección y minimizar el impacto del estrechamiento en la génesis de trombosis intraluminales secundarias. El emplazamiento de un injerto de interposición circunferencial completo se requiere habitualmente cuando se planifica una resección en bloque en ausencia de circulación colateral suficiente. El material habitualmente empleado para realizar este tipo de reconstrucciones es el ePTFE, ya que proporciona unas tasas de trombosis bajas y unas cifras de permeabilidad a medio y largo plazo más que aceptables.

1.12.2.13. Bypass veno-venoso

Durante la fase de exclusión vascular hepática, en los casos de trombosis más proximal, pueden darse una serie de circunstancias que afectan notablemente a la morbilidad-mortalidad de todo el curso perioperatorio. El bypass veno-venoso fue inicialmente descrito para dar respuesta a la interrupción del flujo de retorno al corazón, que como consecuencia generaba una disminución de la precarga cardíaca y por tanto una caída en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de aproximadamente el 50% (140). Esta interrupción del flujo con la caída en las cifras de precarga y postcarga cardíaca producía una hipoperfusión tisular sistémica crítica con un daño variable sobre el circuito capilar incrementando la resistencia vascular periférica sistémica y un sangrado excesivo a nivel de la circulación colateral venosa (249), (250). Además se han comunicado casos de rotura esplénica intraoperatoria por aumento de presión retrógrada en relación con la maniobra de Pringle (160). Aunque esta maniobra puede considerarse de gran utilidad en los casos de resección más complejas, algunos de los cambios hemodinámicos que se producen en el individuo durante la intervención no pueden evitarse completamente (251).

La experiencia en cirugía hepática ha demostrado que los cambios hemodinámicos observados tras la exclusión vascular hepática total se reestablecen de forma razonablemente rápida tras la reperfusión, que la función renal se mantiene estable durante y después de realizar esta maniobra y que las cifras de transfusión de hemoderivados postoperatoria es similar en los procedimientos sin bypass. De este modo pueden extraerse dos grandes conclusiones de esta experiencia: los beneficios teóricos sobre la función renal proporcionados por el bypass veno-venoso presentan escasa relevancia clínica, y el sangrado intra- y postoperatorio y las necesidades de transfusión son similares se emplee o no el bypass veno-venoso, indicando que no existe una clara ventaja en su utilización rutinaria (251), (252)

1.12.2.14. Bypass cardiopulmonar

La utilización del bypass cardiopulmonar ha supuesto un avance monumental en el campo de la cirugía en los últimos años dadas las dificultades técnicas y los pobres resultados quirúrgicos obtenidos en los pacientes que presentaban procesos en los que el corazón se encontraba implicado (252), (253). El bypass cardiopulmonar asociado o no a cardioplejia en hipotermia profunda facilita relativamente este tipo de procedimientos proporcionando un retorno venoso suficiente a las cavidades cardíacas como modo de preservación de la postcarga, motivo por el cual se ha empleado de forma rutinaria en todos los casos de trombosis venosa tumoral suprahepática y supradiafragmática.

Desafortunadamente, la utilización de estos sistemas auxiliares durante la intervención genera una respuesta inflamatoria sistémica capaz de causar efectos deletéreos de gran consideración con impacto en las cifras de morbi-mortalidad asociadas a este tipo de intervenciones. Esta respuesta inflamatoria puede generar una constelación de manifestaciones clínicas, bioquímicas y radiológicas compatibles con una disfunción multi-orgánica que presenta implicaciones pronósticas muy importantes. En el campo de la cirugía cardio-torácica, los resultados de los estudios prospectivos randomizados han fracasado a la hora de demostrar diferencias significativas entre los procedimientos realizados sin y con maniobras de circulación extracorpórea. Sin embargo, los estudios prospectivos y retrospectivos realizados han demostrado una reducción en la necesidad de ventilación mecánica, el sangrado intraoperatorio y las necesidades de administración de hemoderivados y tiempos de estancia en unidades de cuidados intensivos y hospitalización más cortos, generando, por tanto, una disminución en los costes asociados a este tipo de procedimientos quirúrgicos cuando no se emplean estas maniobras auxiliares (252). La no utilización de bypass cardiopulmonar por tanto, presenta la capacidad de obviar las manifestaciones clínicas y la morbilidad relacionadas con este tipo de procedimientos, que de forma colateral han permitido el resurgir de las intervenciones sin circulación extracorpórea (off-pump). Los procedimientos sin bypass en el contexto del CCR con afectación venosa tumoral se encuentran ahora bajo la mirada de la comunidad científica y por tanto se ha generado gran cantidad de investigación clínica en este contexto (233), (253).

Actualmente, el bypass cardiopulmonar es una de las estrategias accesorias más comúnmente empleadas en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con CCR y extensión venosa tumoral, presentando una evolución y desarrollo continuos en el tiempo. Los nuevos métodos que tratan de disminuir la morbilidad asociada a este procedimiento incluyen: la utilización de cardioplejia en hipotermia profunda, el empleo de perfusión cerebral anterógrada y los abordajes mínimamente invasivos para la instauración de circulación extracorpórea (174), (254), (255). El nuevo escenario proporcionado por los procedimientos sin bypass también ha sido recibido con cierto grado de interés por la comunidad científica, ya que, al igual que los métodos anteriormente citados, persigue minimizar la morbilidad asociada al procedimiento tratando de evitar los efectos nocivos de las técnicas con bypass a los pacientes. Sin embargo, en la mayor parte de los centros, paradójicamente, el empleo de las técnicas sin bypass depende de la disponibilidad de un sistema de circulación extracorpórea que pueda ser eventualmente empleado si fuese preciso. Por tanto, ambas técnicas (sin y con circulación extracorpórea) deben considerarse complementarias, y el avance de una de ellas implicará indefectiblemente el avance de la otra (252).

1.12.2.15. Tecnología

Se han publicado beneficios importantes acerca de los procedimientos mínimamente invasivos respecto a sus homólogos abiertos en relación a la reinstauración de una dieta normal, disminución de las cifras de sangrado intra- y postoperatorio y consumo de hemoderivados, decrecimiento de las cifras de morbilidad asociadas a los procedimientos y menor empleo de analgésicos por una disminución en la percepción de dolor relacionado con la intervención en estos pacientes. Estos beneficios se han traducido en una reducción de la estancia hospitalaria postoperatoria, una menor necesidad de personal de enfermería y cuidadores entrenados en el manejo de heridas complejas y dispositivos específicos durante el postoperatorio y unas cifras mejoradas de recuperación y calidad de vida (174). La aplicación de los avances técnicos ha permitido el desarrollo de técnicas para el tratamiento quirúrgico del CCR con extensión venosa tumoral empleando exclusivamente abordajes mínimamente invasivos. Sin embargo, el abordaje estándar del CCR con extensión venosa tumoral en la actualidad continúa siendo la cirugía abierta, ya que los beneficios teóricos de los nuevos abordajes se encuentran aún por definir en este contexto particular. Es precisa mayor experiencia para comprobar si los beneficios reales justifican la adopción de estos nuevos abordajes (132), (136).

1.12.3. Estrategias postoperatorias

1.12.3.1. Recuperación del paciente

La mayor parte de los pacientes deben ser extubados si su situación lo permite al final del procedimiento. Los casos menos complejos siguen un curso postoperatorio sin incidentes en la mayor parte de los casos y su recuperación suele ser rutinaria. Por el contrario, los casos más complejos pueden requerir intubaciones prolongadas durante un periodo variable que suele oscilar entre las 12-24 horas tras el procedimiento y en ocasiones durante periodos más prolongados. Es recomendable realizar una consulta al intensivista sobre casos seleccionados de cara a establecer la mejor estrategia de cuidados postoperatorios (225), (226).

1.12.3.2. Información

Un grado de información suficiente hacia los pacientes y sus familiares es de crucial importancia para el adecuado desarrollo de los acontecimientos durante el periodo perioperatorio, comenzando con anterioridad al procedimiento y manteniéndose con las recomendaciones tras la intervención. La información escrita debe proporcionarse en un lenguaje llano y no sujeto a interpretaciones en el que se expliciten las expectativas, los riesgos, los beneficios y las posibles alternativas al tratamiento propuesto, tratando de evitar en todo momento conflictos entre las partes por ausencia de información o malinterpretación de la misma (256), (257).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

El carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral constituye una entidad clínica de escasa prevalencia (112). La resección quirúrgica se considera actualmente el tratamiento de elección para esta entidad. La práctica unánimidad de aceptación sobre la ausencia de respuesta de este tipo de tumores a los protocolos de tratamiento adyuvante convencionales, las cifras más que aceptables de supervivencia incluso en estadios localmente avanzados de la enfermedad y la mejora significativa en la calidad de vida proporcionada por la extirpación del trombo tumoral en los pacientes sintomáticos, sirven de soporte a esta estrategia de tratamiento (133).

Sin embargo, este tipo de procedimientos se asocia a tasas de morbi-mortalidad importante, en parte por la fragilidad y el estado preoperatorio del paciente, en parte por las características del proceso oncológico de base en el momento del debut, y en parte por el tipo de intervención al que es sometido (116)

Debido a que la tasa de complicaciones postoperatorias tras este tipo de procedimientos se encuentra aún lejos de lo deseable (116) la búsqueda de los mejores resultados quirúrgicos ha favorecido la aparición de numerosas innovaciones técnicas en este contexto (138), y como resultado, se ha generado una gran variabilidad sobre cómo se lleva a cabo la intervención en términos de: (i) estrategias preoperatorias, (ii) abordaje quirúrgico y manejo intraoperatorio de la vena cava inferior y (iii) empleo de maniobras de circulación extracorpórea para obtener un control vascular adecuado (42),(258), (259).

Aunque los factores con posible impacto sobre los resultados de esta intervención son numerosos, se ha estimado que las consideraciones relativas al aspecto puramente técnico son responsables de aproximadamente el 50% de la totalidad de las complicaciones quirúrgicas aparecidas tras el procedimiento, hecho que pone de manifiesto la importancia de la selección de la técnica quirúrgica más segura y eficaz para el tratamiento de estos pacientes (116)

Sin embargo, hasta la fecha existe muy poca evidencia disponible acerca de cuáles son las complicaciones relacionadas con el procedimiento de un modo estandarizado, o de cuáles son las variables técnicas que podrían presentar un impacto potencial sobre la aparición de éstas complicaciones en este contexto (42), (259). Por tanto, es necesario disponer de series de cierto volumen, que concentrando la experiencia de diferentes instituciones, puedan emplearse en el análisis de casuísticas suficientemente representativas, y que permitan extrapolar adecuadamente sus resultados (260). Además, ninguno de los métodos quirúrgicos disponibles para la llevar a cabo la intervención ha demostrado ser superior a los demás en términos de eficacia y seguridad, y por tanto, la incertidumbre se mantiene en lo relativo a la eficacia comparada, los beneficios relativos y los daños potenciales entre las diferentes técnicas disponibles (42), (259).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

1. La cirugía radical constituye el tratamiento de elección en el carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral
2. Dicho tratamiento persigue el objetivo de eliminar todo vestigio de tejido neoplásico viable en condiciones de seguridad para el paciente
3. A pesar de su conocida eficacia en términos de supervivencia y calidad de vida, la nefrectomía radical con trombectomía presenta cifras de morbi-mortalidad asociada significativamente elevadas
4. Hasta el 50% de las complicaciones aparecidas tras este tipo de intervenciones se ha relacionado con aspectos puramente técnicos del procedimiento
5. El conocimiento del perfil de complicaciones postoperatorias relacionadas con la nefrectomía radical y trombectomía tumoral, permitiría evaluar de forma indirecta las variables con posible impacto sobre su aparición, hecho que, secundariamente, favorecería la adopción de estrategias dirigidas a mejorar la seguridad del procedimiento y, por tanto, la calidad de vida del paciente tras el mismo
6. El empleo de un conjunto de maniobras quirúrgicas basadas en la cirugía de extracción e injerto de órganos para el trasplante podría suponer un avance en este sentido limitando la morbi-mortalidad relacionada con el procedimiento

Objetivos

1. Conocer el perfil de complicaciones postoperatorias de la cirugía del carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral
2. Identificar las variables clínicas y quirúrgicas con impacto sobre la aparición de dichas complicaciones
3. Determinar la idoneidad, en términos de seguridad, de las maniobras quirúrgicas basadas en la cirugía de la extracción de órganos para el trasplante en este contexto clínico

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. Ámbito y periodo del estudio

Los datos para la realización del estudio se obtuvieron de la base de datos central del Consorcio Internacional Multi-institucional creado en el año 2007 con el nombre original “International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC)” (260), la cual recoge información referente a (i) datos demográficos, (ii) situación de comorbilidad pre-existente, (iii) características de la enfermedad objeto de estudio (carcinoma de células renales), (iv) detalles quirúrgicos, (v) complicaciones postoperatorias, y (vi) seguimiento oncológico de 2.552 pacientes procedentes de un total de 23 centros distribuidos por Europa y Estados Unidos de Norteamérica (Anexo I). Todos los pacientes incluidos en esta base de datos fueron diagnosticados de carcinoma de células renales con afectación venosa tumoral (código diagnóstico CIE-9: 189.0), y sometidos a nefrectomía radical y trombectomía tumoral por este motivo durante el periodo comprendido entre 1971 y 2012.

Anexo I. Listado de centros pertenecientes al International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium

ANEXO I

“International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC)”



LISTADO DE CENTROS

Unión Europea

España

- Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid, España)
- Fundació Puigvert (Barcelona, España)
- Hospital Universitario de Getafe (Getafe, Madrid, España)
- Hospital Universitario La Fe (Valencia, España)
- Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Alemania

- UniversitätsKlinikum Heidelberg-Ruprecht-Karls Universität (Heidelberg, Deutschland)
- UniversitätsKlinikum Frankfurt- Goethe Universität (Frankfurt, Deutschland)
- UniversitätsKlinikum Würzburg- Julius Maximilians Universität (Würzburg, Deutschland)

Austria

- UniversitätsKlinikum Graz- Medizinische Universität (Graz, Österreich)

Italia

- Azienda Ospedaliera San Giovanni-Battista-Ospedale Molinette (Torino, Italia)
- Ospedale San Raffaele-Università Vita-Salute (Milano, Italia)
- Azienda Ospedaliera di Padova-Università di Padova (Padova, Italia)

Estados Unidos de América

- Lahey Clinic Medical Center (Burlington, Massachusetts, USA)
- Jackson Memorial Hospital-University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine (Miami, Florida, USA)
- New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center (New York, New York, USA)
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, New York, USA)
- Lagone Medical Center-New York University (New York, New York, USA)
- University of California Davis Medical Center (Sacramento, California, USA)
- Columbia University Medical Center (New York, New York, USA)
- Emory University Hospital-Emory University School of Medicine (Atlanta, Georgia, USA)
- University of North Carolina (UNC) Hospitals-University of North Carolina at Chapel Hill (Chapel Hill, North Carolina, USA)
- Norris Comprehensive Cancer Center-University of Southern California (USC); Keck School of Medicine (Los Angeles, California, USA)
- Oregon Health and Science University (OHSU) Hospitals-Oregon Health and Science University (Portland, Oregon, USA)

En el anexo II se incluyen las normas y estatutos del Consorcio relativas a la política de publicación y autoría para proyectos.

Anexo II. Normas y estatutos del consorcio de colaboración científica IRCC-VTC relativas a la política de publicación y autoría para proyectos

<p>ANEXO II</p> <p>“International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC)”</p>  <p>PUBLICATION AND AUTHORSHIP POLICY FOR CURRENT PROJECTS</p>
<p>Applicability: Faculty, Staff and Fellows, from any of the 23 international institutions who represent the Consortium.</p>
<p>A. Data Use Agreement</p> <p>This Agreement is entered into by and between the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium composed by 23 international institutions:</p> <ul style="list-style-type: none">-Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid, España)-Fundació Puigvert (Barcelona, España)-Hospital Universitario de Getafe (Getafe, Madrid, España)-Hospital Universitario La Fe (Valencia, España)-Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)-UniversitätsKlinikum Heidelberg-Ruprecht-Karls Universität (Heidelberg, Deutschland)-UniversitätsKlinikum Frankfurt- Goethe Universität (Frankfurt, Deutschland)-UniversitätsKlinikum Würzburg- Julius Maximilians Universität (Würzburg, Deutschland)-UniversitätsKlinikum Graz- Medizinische Universität (Graz, Österreich)-Azienda Ospedaliera San Giovanni-Battista-Ospedale Molinette (Torino, Italia)-Ospedale San Raffaele-Università Vita-Salute (Milano, Italia)-Azienda Ospedaliera di Padova-Università di Padova (Padova, Italia)-Lahey Clinic Medical Center (Burlington, Massachusetts, USA)-Jackson Memorial Hospital-University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine (Miami, Florida, USA)-New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center (New York, New York, USA)-Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, New York, USA)-Lagone Medical Center-New York University (New York, New York, USA)-University of California Davis Medical Center (Sacramento, California, USA)

-Columbia University Medical Center (New York, New York, USA)
-Emory University Hospital-Emory University School of Medicine (Atlanta, Georgia, USA)
-University of North Carolina (UNC) Hospitals-University of North Carolina at Chapel Hill (Chapel Hill, North Carolina, USA)
-Norris Comprehensive Cancer Center-University of Southern California (USC); Keck School of Medicine (Los Angeles, California, USA)
-Oregon Health and Science University (OHSU) Hospitals-Oregon Health and Science University (Portland, Oregon, USA)

- a. Group shall use its reasonable best efforts to collect, compile and provide the data and services requested in order to keep database updated.
- b. Data will be prospectively collected from September 2015 in an online registry, with the global database in Madrid, at Hospital Universitario Puerta de Hierro.
- c. As between Group and Recipient, the Data is, and shall remain, the property of the Group.
- d. Group agrees to provide the requested Data at no cost.

B. Registry maintenance

****The goals of the registry should be accuracy, simplicity, and completeness.**

- Accuracy: important because reported analysis will be made on data. Incorrect data yields lack of credibility.
- Simplicity: important to reduce the number of errors and fatigue on those collecting the data.
- Completeness: a registry needs all the data – missing data reduces the accuracy and the quality of the data. Therefore there is a need for a high response or inclusion rate of patients. It must be continually updated in order to remain accurate and useful.

1. Maintaining the registry must be an assigned responsibility. The person receiving that assignment must understand the nature of the registry, its elements, and uses, and understand that it is an important tool for keeping prospective collection of data updated.

2. There should be standard procedures for routinely registering new patients, recording deaths, and updating other elements of the registry, a reminder can be sent every three to four months. Standard procedures for entering and updating data will help to avoid duplication and increase the accuracy of the registry.

C. Policy for Authorship and Publications

The following principles define IRCCVTC policy on authorship of scientific publications.

1. Treasurer of project list

One person will be responsible for keeping an up to date document of all collaborative projects. Juan I. Martinez-Salamanca will be the first treasurer of the project list.

2. Projects

Projects may be proposed by each member of the collaborative team, which will then be presented to the group for discussion and approval.

3. Timeline for manuscript preparation

The responsible author to whom a project is assigned has two months to complete this task. After 3 months the project will be re-assigned.

3.1 Lead Author

The lead author assumes overall responsibility for the manuscript, and will also serve as the managerial and corresponding author, as well as providing a significant contribution to the research effort. The lead author is not necessarily the principal investigator or project leader.

The lead author is responsible for:

Authorship: Including as co-authors all and only those individuals who meet the authorship criteria set forth in this policy.

Approval: Providing the draft of the manuscript to each individual contributing author for review and consent for authorship. The lead author should obtain from all coauthors their agreement to be designated as such and their approval of the manuscript. A journal may have specific requirements governing author review and consent, which must be followed.

Integrity: The lead author is responsible for the integrity of the work as a whole, and ensuring that reasonable care and effort has been taken to determine that all the data are complete, accurate, and reasonably interpreted.

4. Format and timeline for project review

The co-authors will respect the style and personality of the responsible and senior authors of each manuscript. Co-authors will not impose their writing style.

4.1 Internal review

After finishing the first draft of the manuscript, the lead author will send it to the senior author and to 5 to 7 co-authors who belong to the committee assigned to the present project for stringent review. The review process should not take longer than two weeks. Co-authors can make comments/edits as felt appropriate. These changes should be returned to responsible author with a document outlining the changes desired. There are three possible reviews:

- Accept as is without changes
- Accept with minor changes with optional re-review before submission to journal
- Accept with major changes with obligatory re-review before submission to journal

4.2 External review

After finishing internal review, the manuscript will be circulated between all members. The review process should not take longer than two weeks. If no answer is provided within two weeks since first day of circulation, the default is to consider the article as accepted.

5. Decision where to send articles

The responsible and senior authors have the final word on the decision to which journal to submit the article.

6. Number of co-authors

Co-author should have made substantial intellectual contributions to a scientific investigation. (Contribute significantly to the conception, design, execution, and/or analysis and interpretation of data. Participate in drafting, reviewing, and/or revising the manuscript for intellectual content.

Approve the manuscript to be published). **An administrative relationship, collection of data, or general supervision of a research group alone does not constitute authorship.**

Due to the number of co-investigators involved in this collaboration and the author limit of many journals, we need to limit the number of co-authors.

Coauthors in manuscripts will be assigned as:

- **Leading center:** 3 coauthors from the leading center of the project. It is up to the "PI's" from each institution to determine who will represent their institution as a co-author on a given manuscript.
- **Committee:** A committee consisting of 5 to 7 members for each project will be determined under informed interests on a specific project by any member or under selection between all members. These will be coauthors for the project.
- **Members:** All members will appear in pubmed search as linked to an appendix in every

manuscript with all names. Outlined as the last sentence of the title: "On behalf of the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium".

Finally free authorships and neglect of authors who significantly contributed are counter-productive to the mission and vision of the collaboration. Is the responsibility of the primary investigator from each institution to obtain and IRB waiver for these retrospective studies.

D. New project proposal

Collaboration members who are interested in new projects must submit a two line proposal of the hypothesis/aim(s) of their project to all co-authors. Each project will have one promoter to be decided with Dr. Libertino agreement, abstract first author and also paper first author.

Financial Conflicts of Interest

Authors shall fully disclose, in all manuscripts to journals, grant applications, and at professional meetings, all relevant financial interests that could be viewed as a potential conflict of interest or as required by the journal. All such financial interests must also be reported internally as required by the IRCCVTC.

Cada institución fue responsable de la inclusión de los datos clínicos, patológicos, intraoperatorios y de seguimiento en un formato común, de su adecuada revisión, así como de la obtención de cada uno de los requisitos legales para la obtención de la información correspondiente a los pacientes incluidos en el estudio en caso de ser preceptiva.

2. Tipo de estudio

Estudio observacional de seguimiento con carácter retrospectivo multi-institucional internacional.

3. Variables del estudio

3.1. Variables basales (clínicas y quirúrgicas)

Las variables analizadas en nuestro estudio se catalogaron entre dos grandes epígrafes: variables basales no quirúrgicas (clínicas) y variables basales quirúrgicas.

Bajo el epígrafe "variables clínicas (no quirúrgicas)" se incluyeron aquellas variables correspondientes a los datos demográficos de los pacientes incluidos en la serie (edad, sexo y raza/etnia), el estado de comorbilidad con anterioridad a la intervención (índice de comorbilidad de Charlson e índice de Charlson modificado, riesgo quirúrgico según la clasificación ASA, nivel de albúmina sérica, y nivel de creatinina sérica), y, por último los datos referentes a las características de la enfermedad oncológica de base (Situación clínica preoperatoria al debut según la clasificación ECOG, lateralidad, tamaño tumoral en la imagen diagnóstica, situación del límite craneal de la trombosis tumoral asociada, presencia de adenopatías sugestivas de afectación neoplásica en la imagen diagnóstica, evidencia de metástasis a distancia al debut, estadificación de acuerdo a la clasificación TNM 2009, nivel anatómico de la trombosis tumoral de acuerdo a las clasificaciones de Neves-Zincke y Universidad de Miami, y estudio patológico del espécimen con subtipo y grado histológico).

Otras variables incluidas bajo este epígrafe fueron la fecha de la intervención y el volumen de

casos realizado en el centro al año.

Así mismo, se recopiló la información correspondiente a los detalles de maniobras y procedimientos llevados a cabo durante la intervención de cada uno de los pacientes participantes en el estudio. Estas variables se agruparon bajo el epígrafe global de “características basales quirúrgicas” e incluyeron: tipo de incisión empleada en el procedimiento (xifo-pubiana sobre la línea media, incisión Chevron convencional o trirradiado, incisión toraco-abdominal, esternotomía media); tipo de acceso o abordaje quirúrgico (toraco-abdominal vs. exclusivamente abdominal); maniobras de movilización visceral empleadas durante la intervención (ninguna maniobra, movilización hepática convencional, movilización hepática tipo “piggy-back”, movilización del complejo visceral estómago-bazo-páncreas); realización de procedimiento auxiliares: adrenalectomía ipsilateral y linfadenectomía; maniobras quirúrgicas empleadas sobre la vena cava inferior y la trombosis tumoral: maniobra “milking”, cavotomía en dos tiempos (“two-step” cavotomy), descenso atrial y maniobras de resección/reconstrucción venosa (Cavotomía/Cavectomía/Disección completa de la VCI/reconstrucción de la VCI (circunferencial-tangencial, reparación simple/interrupción, parche venoso/injerto sintético); y, empleo de maniobras vasculares: maniobra de Pringle en sus diferentes variantes y maniobras de circulación extracorpórea (no bypass, bypass cardio-pulmonar, bypass veno-veno).

En el anexo III se recogen todas las variables analizadas en el estudio.

Anexo III. Listado de variables analizadas en el estudio

ANEXO III	
“International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC)”	
	
LISTADO DE VARIABLES BASALES (CLÍNICAS Y QUIRÚRGICAS)	
Características no-quirúrgicas basales y variables precoces de resultados	
Demográficos	
-Edad (años)	
-Sexo (varón/mujer)	
-Raza (blanca/negra/hispana/otra)	
Co-morbilidad	
-Índice de comorbilidad de Charlson (0-n)	
-Índice de Charlson modificado (excluyendo la puntuación asignada a la enfermedad objeto de	

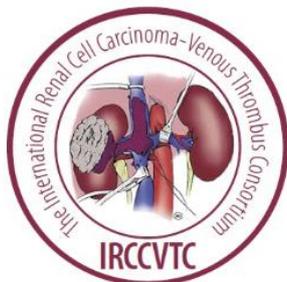
estudio)(0-n) -Riesgo quirúrgico según la clasificación ASA (1-4) -Nivel de albúmina sérica (mg/dL) -Nivel de creatinina sérica (mg/dL)
Situación clínica preoperatoria al debut
-Situación clínica (status performance) preoperatoria según la clasificación ECOG (0-4)
Estudio de extensión del CCR
-Lateralidad de la enfermedad (derecha/izquierda) -Tamaño tumoral (centímetros) -Límite craneal de la trombosis tumoral (subhepática (SbH)/intrahepática (IH)/suprahepática (SpH)/intra-pericárdica (IP)/intraauricular ó aurícula derecha (AD)) -Adenopatías sugestivas de afectación neoplásica en la imagen diagnóstica (sí/no) -Presencia de metástasis a distancia en la imagen diagnóstica (sí/no)
Estadificación de la enfermedad
-Grado cT de la clasificación TNM 2009 (cT3b/cT3c/cT4) -Grado cN de la clasificación TNM 2009 (cN0/cN+) -Grado cM de la clasificación TNM 2009 (cM0/cM+) -Nivel anatómico de la trombosis tumoral en la clasificación de Neves & Zincke (II-IV) -Nivel anatómico de la trombosis tumoral en la clasificación de la Universidad de Miami (II-IV)
Estudio patológico del espécimen
-Subtipo histológico (Célula clara/Mixto/Papilar (tipo I ó tipo II)/Otro) -Grado histológico de Fuhrman (I-IV)
Otras variables
-Fecha de la intervención (dd/mm/aaaa) -Volumen de casos del centro (alto/medio/bajo)
Variables precoces de resultados
-Pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (cc/450) -Número de unidades (concentrados de hematies) transfundidas durante la intervención
Características quirúrgicas
Variables relacionadas con el acceso quirúrgico
-Tipo de incisión (Xifopubiana/Chevron/Chevron trirradiado/Toraco-abdominal/Xifopubiana+esternotomía media/Chevron+esternotomía media/Chevron trirradiado+esternotomía media) -Tipo de abordaje quirúrgico (toraco-abdominal/exclusivamente abdominal)
Maniobras quirúrgicas
-Maniobras de movilización visceral (Ninguna maniobra/Movilización hepática convencional (Langenbuch)/Movilización hepática tipo "Piggy-back"/Movilización del complejo estómago-páncreas-bazo/Acceso posterior a la arteria renal principal) -Maniobras vasculares: maniobra de Pringle y circulación extracorpórea (No bypass/Bypass veno-venoso/Bypass cardiopulmonar) -Manejo quirúrgico de la vena cava inferior/trombo tumoral (Cavotomía/Cavectomía/Diseción completa de la VCI/reconstrucción de la VCI (circunferencial/tangencial/reparación simple/interrupción/parche venoso/injerto sintético)/Maniobra milking/Cavotomía en dos tiempos/Maniobra de descenso de la aurícula derecha)
Procedimientos accesorios
-Adrenalectomía -Linfadenectomía extendida
Variable principal de resultados (Complicaciones post-operatorias)
-Presencia de complicación/es postoperatoria/s en periodo de 30 días tras intervención (sí/no) -Clasificación de la complicación según la clasificación de Clavien-Dindo (I/II/IIIa/IIIb/IVa/IVb/V) -Causa de la complicación (campo abierto)

Además, los Anexos IV y V recogen toda la información relevante necesaria para catalogar a los pacientes en relación a las variables basales, tanto clínicas como quirúrgicas, estudiadas.

Anexo IV. Información relevante para la asignación de categoría en las diferentes variables clínicas (no quirúrgicas) analizadas en el estudio

ANEXO IV

“International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC)”



INFORMACIÓN RELEVANTE PARA LA ASIGNACIÓN DE CATEGORÍA VARIABLES CLÍNICAS (NO QUIRÚRGICAS)

Clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists) de estado físico para identificación del riesgo quirúrgico [Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiology. 1941; 2: 281-4.]

ASA I. Normal. Paciente saludable

ASA II. Enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede relacionarse con la causa de la intervención

ASA III. Enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante

ASA IV. Enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye una amenaza constante para la vida y que no siempre se puede corregir por medio de cirugía

ASA V. Paciente terminal o moribundo cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico

ASA E. Cualquier paciente que requiere cirugía de emergencia

Clasificación de situación clínica y calidad de vida del paciente oncológico ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5: 649-655.]

ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.

ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.

ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.

ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.

ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

Índice de Comorbilidad de Charlson [Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new

method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987; 40: 373-383.]

1 punto

- Infarto agudo de miocardio
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Demencia
- Enfermedad pulmonar crónica
- Úlcera gastrointestinal
- Diabetes mellitus
- Accidente cerebrovascular
- Enfermedad del tejido conjuntivo
- Enfermedad hepática leve

2 puntos

- Hemiplejia
- Insuficiencia renal moderada o severa
- Diabetes mellitus con enfermedad severa de un órgano/aparato
- Cualquier enfermedad neoplásica de órgano sólido
- Cualquier proceso linfoproliferativo maligno (leucemia/linfoma)

3 puntos

- Enfermedad hepática moderada-severa

6 puntos

- Infección por virus de inmunodeficiencia humano (VIH)
- Diseminación metastásica de proceso neoplásico maligno

Índice de comorbilidad calculado:

- Independiente de la enfermedad objeto de estudio (excluye carcinoma de células renales con trombosis tumoral asociada) y sus repercusiones
- Cálculo: suma de los pesos de cada una de las entidades que coincidan en el paciente
- Valoración:
0-1 punto: ausencia de comorbilidad importante
2 puntos: baja comorbilidad
≥3 puntos: elevada comorbilidad

Clasificación TNM para el carcinoma de células renales de la AJCC (2009) [Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Ann Surg Oncol 2010; 17: 1471-4.]

Categoría T (Tumor primario)

- Tx-El tumor no puede estadificarse
- T0-No existe evidencia de tumor primario
- T1-Tumor de diámetro mayor inferior a 7 cm confinado al parénquima renal
- T1a-Tumor de diámetro inferior a 4 cm
- T1b-Tumor de diámetro situado entre 4 y 7 cm
- T2-Tumor de más de 7 cm de diámetro mayor confinado al parénquima renal
- T2a-Tumor de diámetro mayor situado entre 7 y 10 cm
- T2b-Tumor de diámetro superior a los 10 cm confinado al parénquima renal
- T3-El tumor ocupa vasos venosos principales pero no la glándula suprarrenal ipsilateral y no existe evidencia de extensión de la enfermedad por fuera de la fascia de Gerota
- T3a-El tumor se extiende macroscópicamente hacia la vena renal o sus segmentarias. El tumor infiltra el tejido perirrenal o el seno renal pero no se extiende más allá de la fascia de Gerota
- T3b-El tumor se extiende sobre la vena cava inferior infradiafragmática
- T3c-El tumor se extiende sobre la vena cava inferior supradiafragmática o infiltra la pared venosa de la misma
- T4-El tumor se extiende más allá de la fascia de Gerota o infiltra por contigüidad la glándula suprarrenal ipsilateral

Categoría N (Ganglios regionales)

Nx-Los ganglios regionales no pueden estadificarse
N0-No evidencia de metástasis linfáticas regionales
N1-Metástasis en un sólo ganglio regional
N2-Metástasis en más de un ganglio regional

Categoría M (metástasis a distancia)

Mx-No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia
M0-No evidencia de metástasis a distancia
M1-Presencia de metástasis a distancia

Nivel anatómico del trombo tumoral clasificación de Neves & Zincke (Mayo Clinic) [Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. Br J Urol 1987; 59: 390-5.]

Nivel 0. El trombo localizado de forma exclusiva a nivel de la vena renal ipsilateral a la masa
Nivel I. El trombo se extiende en el interior de la vena cava inferior <2cm desde el ostium de la vena renal ipsilateral
Nivel II. El trombo se extiende >2cm desde el ostium de la vena renal ipsilateral a la masa no superando el nivel anatómico de las vena hepáticas mayores
Nivel III. El trombo alcanza la situación de las venas hepáticas mayores, pero no supera la situación del diafragma
Nivel IV. El trombo supera la situación del diafragma alcanzando las cavidades cardíacas

Nivel anatómico del trombo tumoral clasificación de Miami [Ciancio G, Vaidya A, Savoie M, et al. Management of renal cell carcinoma with level III thrombus in the inferior vena cava. J Urol 2002; 168: 1374 -7.]

Nivel IIIa. El trombo se sitúa a nivel retrohepático, a un nivel inmediatamente inferior a la situación del ostium de las venas hepáticas mayores
Nivel IIIb. El límite distal del trombo se sitúa a nivel del ostium de las vena hepáticas mayores y puede ocuparlas
Nivel IIIc. El límite distal de la trombosis se sitúa proximal al ostium de las venas hepáticas mayores pero distal a la situación del diafragma
Nivel IIId. El límite distal de la trombosis se sitúa proximal a la situación del diafragma sin alcanzar el interior de la aurícula derecha

Clasificación de las complicaciones postoperatorias Clavien-Dindo [Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004; 240: 205-13]

Grado I. Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin que exista necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervencionismo radiológico. Los tratamientos permitidos incluyen: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, cristaloides y fisioterapia. Esta categoría incluye también las infecciones de la herida quirúrgica drenadas a la cabecera del paciente
Grado II. La complicación requiere tratamiento farmacológico con fármacos diferentes a los establecidos para la categoría I. La transfusión de hemoderivados y la nutrición parenteral también se encuentran incluidas en esta categoría.
Grado III. La complicación requiere intervención radiológica, endoscópica o quirúrgica
Grado IIIa. La intervención se realiza sin necesidad de instauración de anestesia general
Grado IIIb. La intervención para ser realizada requiere anestesia general
Grado IV. Complicaciones que suponen una amenaza para la vida (incluyendo complicaciones relacionadas con el sistema nervioso central) y que requieren ingreso en unidades especializadas (unidades de cuidados intensivos)
Grado IVa. Disfunción aislada de un órgano (incluye diálisis)
Grado IVb. Fracaso multiorgánico o multisistémico
Grado V. Muerte del paciente en relación a la complicación

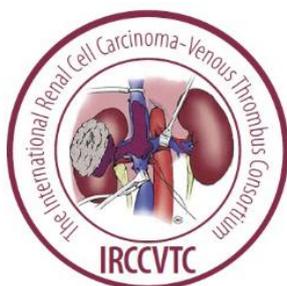
Subfijo "d" (discapacidad). Si el paciente sufre una complicación en el momento del alta, el

subfijo de discapacidad se añade al grado de complicación presentado. Este subfijo implica la necesidad de seguimiento para realizar una evaluación completa y adecuada de la complicación.

Anexo V. Información relevante para la asignación de categoría en las diferentes variables quirúrgicas analizadas en el estudio

ANEXO V

“International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC)”



INFORMACIÓN RELEVANTE PARA LA ASIGNACIÓN DE CATEGORÍA VARIABLES QUIRÚRGICAS

Maniobra	Tipo	Descripción
Incisión	Xifopubiana	Incisión de laparotomía media supra-infraumbilical iniciada a nivel de la apófisis xifoides y finalizada a nivel del borde superior del pubis
	Chevron trirradiada	Incisión abdominal transversa iniciada a nivel de la línea axilar anterior del lado comprometido y continuada con extensión variable hacia el lado contralateral hasta alcanzar la línea axilar anterior. Se incluyen también las incisiones de este tipo con prolongación vertical sobre la línea media a modo de estrella de mercedes hasta la situación de la apófisis xifoides
	Toraco-abdominal	Se incluyen todas las incisiones combinadas que comprometen la cavidad torácica y la cavidad abdominal de forma simultánea a través del flanco
	Xifopubiana+ Esternotomía media	Incisión longitudinal sobre línea media abdominal asociada a esternotomía media para obtener acceso a la cavidad torácica
	Chevron+ Esternotomía media	Incisión transversa abdominal asociada a esternotomía media para obtener acceso a la cavidad torácica
Abordaje	Tóraco-abdominal	Acceso a la zona comprometida por la enfermedad a través de las cavidades abdominal

quirúrgico		y torácica
	Abdominal exclusiva	Acceso a la zona comprometida por la enfermedad a través de la cavidad abdominal de forma exclusiva
Maniobras de movilización	Ninguna maniobra	No se realizaron maniobras de movilización visceral
	Movilización hepática convencional (Langenbuch)	Maniobra de movilización hepática hacia la línea media con sección de los ligamentos triangular y coronario derechos (Maniobra de Langenbuch)
	Movilización hepática tipo "piggy-back"	Maniobra de movilización hepática completa que requiere la sección de todos los anclajes hepáticos a la pared abdominal posterior y la superficie anterior de la vena cava inferior (vasos cortos) hasta que el hígado permanece unido a la vena cava inferior exclusivamente por las venas hepáticas mayores. Derivada de la cirugía del trasplante hepático (trasplante ortotópico)
	Movilización complejo estómago-páncreas-bazo	Maniobra de movilización visceral derivada de la cirugía de extracción renal para donante vivo que consiste en la movilización completa del complejo visceral formado por el bazo, el páncreas y el estómago en bloque con la intención de evitar lesión visceral a este nivel y aumentar el grado de exposición quirúrgica en la zona comprometida
	Abordaje posterior a la arteria renal principal	Acceso al ostium de la arteria renal principal a través de un plano de clivaje posterior. Requiere la movilización de la unidad renal comprometida mediante la liberación de adherencias desde la superficie posterior de la fascia de Gerota a la pared abdominal posterior
Manipulación de la vena cava inferior/trombo tumoral	Descenso atrial	Desplazamiento de la aurícula derecha hasta conseguir que su situación pase al interior de la cavidad abdominal. Requiere la liberación de la vena cava inferior a nivel del diafragma mediante la disección del tendón central y la apertura de las cruras
	Maniobra "milking"	Consiste en la extrusión de la porción proximal del trombo desde una situación exterior a la vena cava inferior para reposicionarla a un nivel caudal al nivel del ostium de las venas hepáticas mayores
	Cavotomía en dos tiempos	Maniobra vascular que consiste en el cierre de la cavotomía realizada para la extracción de trombosis de nivel IIIb-IV en dos fases con la intención de preservar lo más rápidamente posible el flujo venoso procedente del hígado en dirección a la aurícula derecha. Requiere el reposicionamiento del clamp vascular de control a una situación inferior al ostium de las venas hepáticas mayores una vez finalizado el cierre de la porción más proximal de la cavotomía
	Disección circunferencial de la VCI	Liberación completa (circunferencial) de la VCI en toda la longitud del segmento afectado por la trombosis
	Cavotomía limitada	La incisión de cavotomía se limita al ostium de la vena renal comprometida por la lesión o sus inmediaciones. La extracción del trombo tumoral se realiza mediante tracción sostenida sobre el componente intravascular en sentido caudal. Generalmente implica un control vascular

		proximal adecuado, que en la mayor parte de las ocasiones se realiza a nivel torácico con o sin bypass cardiopulmonar
	Cavotomía ampliada	Implica la realización de una incisión de cavotomía de longitud similar a la del trombo tumoral. Presenta la ventaja del control visual directo sobre la trombosis en todo momento.
	Resección tangencial VCI	Resección de pared venosa a nivel de la vena cava inferior que compromete parcialmente su luz. Si la resección es inferior al 50% de la luz habitualmente no se precisa reparación de la pared venosa, sólo cierre primario de la cavotomía. Si el grado de compromiso supera el 50% de la luz habitualmente se requiere reparación en forma de parche mediante injerto autólogo o heterólogo
	Resección circumferencial VCI	Resección completa de la vena cava inferior que compromete el 100% de la luz venosa. El cierre de la luz venosa puede realizarse mediante ligadura, sutura o grapado vascular
	Reconstrucción de VCI con injerto autólogo/heterólogo	Reconstrucción de la pared de la vena cava inferior empleando un injerto libre de vena (autólogo) o de material sintético (heterólogo) a modo de parche
	Reconstrucción VCI con prótesis vascular	Reconstrucción de la pared de la vena cava inferior mediante prótesis tubular sintética (habitualmente ePTFE-politetrafluoroetileno extendido)
Maniobras vasculares	Maniobra de Pringle	Consiste en la interrupción del flujo de entrada al hígado con la intención de evitar la pérdida sanguínea a través de la cavotomía procedente de esta estructura
	No bypass	No se emplearon maniobras de circulación extracorpórea
	Bypass cardiopulmonar	Circulación extracorpórea con sistema reservorio-oxigenador con comunicación arteria-vena en sus diferentes modalidades
	Bypass veno-venoso	Circulación extracorpórea empleando exclusivamente sistema de bomba de perfusión con comunicación vena-vena. Incluye los sistemas de shunt cavo-atrial

3.2. Otras variables (fecha de la intervención y volumen del centro)

La evolución y las mejoras en todos los ámbitos de la Medicina, y particularmente en el manejo perioperatorio de los pacientes, producidas durante las últimas 4 décadas no tiene precedente. Es posible que simplemente este hecho pueda generar diferencias relativas a la evolución postoperatoria entre grupos de tratamiento que fueron intervenidos en periodos de tiempo no coincidentes, de modo que el grupo intervenido con posterioridad se hubiese beneficiado teóricamente de estas mejoras y, fuesen dichas mejoras las que eventualmente pudiesen justificar una mejor evolución postoperatoria (una frecuencia de complicaciones postoperatorias disminuida). Dada la amplitud del intervalo correspondiente a las fechas entre las que se llevaron a cabo las intervenciones de los pacientes incluidos en nuestra serie global (1971-2012), se consideró preceptivo incluir una variable accesoria que contemplase las distribuciones de las fechas de intervención para cada uno de los grupos.

Otra de las variables que pudiera condicionar los resultados postoperatorios de los pacientes incluidos en esta serie, la constituye el volumen de pacientes intervenidos en cada uno de los centros considerados. Parece intuitivo pensar que el número de complicaciones postoperatorias puede disminuir en función del número de veces que se repite un gesto, dado que la frecuencia de repetición parece influir positivamente en la disminución de eventos negativos tras la intervención. Por otro lado, son habitualmente los centros de gran volumen de pacientes lo que cuentan en sus plantillas con profesionales de alto volumen, ya que esta última variable se encuentra en íntima relación con el número de paciente intervenidos de forma global en un centro y en un periodo de tiempo circunscrito. Decidimos, por tanto, incluir también una variable que clasificase el volumen quirúrgico anual de cada centro definido en función de la media del número de casos intervenidos anualmente, incluyéndose un total de tres categorías: bajo (<3 casos/año), medio (3-7 casos/año), y alto (≥ 8 casos/año).

3.3. Variables de resultados del estudio

El sangrado intraoperatorio estimado y la tasa de transfusión intraoperatoria se catalogaron como variables de resultados precoces (variables intermedias de resultados), y también se tuvieron en cuenta. Dichas variables se consideraron relacionadas con el curso postoperatorio del paciente, pero no se incluyeron bajo el epígrafe de complicaciones postoperatorias, ya que ambas se recogen durante el transcurso de la intervención (carácter intraoperatorio).

La aparición de complicaciones postoperatorias durante el periodo de tiempo transcurrido en los 30 días sucesivos a la realización de la intervención se estableció como variable principal de resultados para este estudio. La recogida de datos respecto a esta variable se realizó de acuerdo a la Clasificación de Clavien-Dindo (véase anexo IV) (261). Además, en los casos en los que existía información acerca de la causa que generó la complicación, esta información también se recopiló y clasificó, con la intención de determinar la frecuencia de las causas que influían en la aparición de este tipo de complicaciones, y poder determinar así su impacto potencial en el curso postoperatorio de los pacientes incluidos en la serie.

4. Pacientes del estudio

4.1. Estrategia de muestreo y criterios de inclusión

Una vez obtenida la integridad completa de los datos y verificadas las correcciones oportunas sobre fallos de información en la base de datos central del Consorcio IRCC-VT, se procedió a su congelación contra modificaciones adicionales y se generó un conjunto de datos definitivo para la realización del análisis correspondiente a este estudio.

Se seleccionó a pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales y afectación venosa tumoral intervenidos, por este motivo, de nefrectomía radical incluyendo adrenalectomía ipsilateral y linfadenectomía en los casos indicados a criterio del equipo quirúrgico responsable del tratamiento (códigos de procedimiento CIE-9: 55.5, 40.3, 0.7, respectivamente) y tromnectomía tumoral completa (código de procedimiento CIE-9: 38.7), empleando, para ello, maniobras de circulación extracorpórea cuando se consideró necesario (código CIE-9: 39.61).

Únicamente se consideraron aquellos casos clasificados como cT3b ó superiores de acuerdo a

la versión más reciente (versión revisada en 2009) de la clasificación TNM proporcionada por The American Joint Committee on Cancer (Anexo IV) (262). Se incluyeron exclusivamente pacientes con niveles de trombosis tumoral asociada II-IV de la Clasificación quirúrgica descrita por Neves y Zincke en 1987 (Clasificación de la Clínica Mayo) (Anexo IV) (127).

Los pacientes con déficit de información relevante sobre datos demográficos, condiciones de co-morbilidad pre-existente, características del carcinoma de células renales objeto del tratamiento quirúrgico, detalles acerca de la intervención o complicaciones postoperatorias fueron excluidos.

También se procedió a la exclusión de aquellos casos en los que el manejo preoperatorio hubiese requerido maniobras auxiliares diferentes a las habituales (p. e., en aquellos casos en los que se emplearon procedimientos accesorios como la embolización preoperatoria de la arteria renal principal o el emplazamiento de filtros venosos transitorios o permanentes sobre la vena cava inferior con carácter preoperatorio) considerando que la evaluación de éstas variables podría condicionar ó modificar de manera significativa el desarrollo de complicaciones durante y después de la intervención tal como demuestra la literatura disponible (134), (212), (216).

Tras la exclusión de los casos mencionados, se seleccionó a un total de 390 candidatos potenciales procedentes de 14 de los centros incluidos en el Consorcio de colaboración científica para la participación en el estudio.

4.2. Diseño del estudio

Para alcanzar los objetivos marcados en el estudio, los N=390 candidatos potenciales se agruparon de acuerdo al carácter diferencial de las maniobras quirúrgicas empleadas durante la intervención en dos grupos diferentes. Es decir, se seleccionó un primer grupo en el que los pacientes fueron sometidos a la intervención siguiendo los preceptos de la maniobras derivadas de la extracción e implante de órganos sólidos para el trasplante descrita previamente (grupo BT) (140), (211), (263), y un segundo grupo en el que dichas maniobras no fueron empleadas durante la intervención (grupo no-BT), de modo que este último pudiera ser empleado como grupo control durante el análisis.

La estrategia quirúrgica basada en la cirugía precedente del trasplante se definió en base a una serie de características diferenciales que incluían: el empleo de una incisión transversa (Chevron trirradiado) sobre el abdomen para obtener el acceso a esta cavidad, el empleo de un separador autoestático específico (especialmente diseñados para su utilización en cirugía hepato-biliar incluido el trasplante hepático), el empleo de un plano de clivaje posterior para alcanzar la situación de la arteria renal principal del riñón comprometido por la enfermedad, el empleo de un conjunto de maniobras de movilización de órganos y manipulación vascular habitualmente empleada en la extracción de órganos abdominales para el trasplante, así como el acceso exclusivo a la cavidad abdominal sin comprometer la integridad torácica y la no utilización de maniobras de circulación extracorpórea salvo que estas se considerasen imprescindibles. La tabla 3 resume las características quirúrgicas empleadas en cada uno de los dos grupos del estudio.

Tabla 3. Resumen de las características quirúrgicas basales que determinan los rasgos diferenciales entre los grupos del estudio (grupo BT y grupo no-BT).

Cirugía basada en el trasplante	Cirugía no basada en el trasplante
Incisión abdominal trirradiada con extensión contralateral en función de los requerimientos y esternotomía media en caso de necesidad de circulación extracorpórea	Cualquier tipo de incisión: transversa (Chevron clásico) ó longitudinal abdominal (laparotomía suprainfraumbilical), asociadas a toracotomía media ó lateral en caso de necesidad de acceso torácico, ó incisión toraco-abdominal clásica sobre el 6º, 7º u 8º espacio intercostal
Separador autoestático específico de cirugía hepatobiliar (Rochard, Thompson ó similar)	Separador auto-estático abdominal convencional
Abordaje posterior a la arteria renal principal	Cualquier abordaje (anterior, posterior o una combinación de ambos) a la arteria renal principal
Maniobras de movilización visceral habitualmente empleadas en el trasplante	No empleo o uso limitado de maniobras de movilización visceral (p.e., maniobra Langenbuch para movilización hepática)
Maniobras vasculares procedentes del trasplante	Uso de maniobras vasculares no relacionadas con la cirugía basada en el trasplante
Cavotomía ampliada y extracción del trombo bajo visión directa	Cavotomía limitada y empleo de maniobras para extracción del trombo intravenoso (catéter-balón, etc...)
No sustitución de la vena cava inferior salvo en caso necesario, reconstrucción sin empleo de injerto, interrupción completa del flujo venoso en casos de trombosis sanguínea asociada y obstrucción completa o uso de filtros de VCI permanentes en caso de necesidad de mantenimiento del flujo intravenoso en VCI	Sustitución del segmento de vena cava inferior reseca (resección circunferencial), empleo de parches venosos autólogos para reconstrucción, empleo de filtros de VCI permanentes en caso necesario
Empleo de maniobras de circulación extracorpórea solo en caso estrictamente necesario	Utilización sistemática de maniobras de CEC (bypass) en trombosis de nivel III-IV

De entre los N=390 candidatos potenciales, el primer grupo seleccionado (grupo BT) incluyó una muestra limitada y homogénea de N=98 pacientes procedentes de un único centro e intervenidos por un único cirujano en un centro de alto volumen. Éste grupo fue elegido como grupo de referencia. El resto de los pacientes candidatos (N=292) procedentes de los 13 centros restantes se incluyó por defecto en el segundo grupo (grupo no-BT).

4.5. Análisis estadístico

Las variables categóricas se evaluaron mediante el cálculo de sus frecuencias y proporciones. Para las variables continuas, la evaluación se llevó a cabo mediante el cálculo de sus parámetros de centralización (media) y dispersión (error estándar) correspondiente, en función del tipo de variable considerada. Además, en las distribuciones con sesgo importante, se empleó el valor de transformación logarítmica natural o la media geométrica en función de la

necesidad.

Los test de asociación univariable iniciales se llevaron a cabo empleando el test Chi-cuadrado de Pearson (no corregido) y el test-t en función de los requerimientos necesarios. El análisis realizado fue de dos colas para todos los test empleados, estableciendo el dintel de significación estadística (error de tipo I) en 0.01 para evitar la identificación de asociaciones espúreas.

En una primera fase de análisis, y con el ánimo de evitar potenciales sesgos de selección inducidos durante la asignación de los candidatos a cada uno de los grupos, se identificaron aquellas variables basales no relacionadas con la intervención (no quirúrgicas), potencialmente relevantes, y que pudieran encontrarse desbalanceadas entre ambos grupos de tratamiento. Esta identificación se llevó a cabo mediante análisis de regresión logística por pasos. Las variables así identificadas, y posteriormente incluidas en el modelo multivariable generado, determinaron una mayor probabilidad (propensión) de recibir una estrategia quirúrgica basada en maniobras de trasplante durante la intervención.

Tomando los resultados proporcionados por éste modelo multivariable, se calculó el índice de propensión (propensity score) para recibir una estrategia basada en el trasplante y su distribución correspondiente.

Así, en una segunda fase, el propensity score fue incluido como una variable independiente más en los sucesivos análisis de regresión practicados, con la intención de corregir el desbalance generado por la asignación arbitraria de pacientes en los grupos del estudio. Posteriormente, mediante la generación de modelos de regresión logística o lineal por pasos (de acuerdo a los requerimientos en función de la variable considerada) y empleando siempre un criterio de selección para el error de tipo I en 0.01, se identificaron los predictores multivariable de la probabilidad de sangrado y transfusión intraoperatoria, la probabilidad de desarrollo de una complicación post-operatoria con independencia del tipo o la gravedad de la complicación considerada (complicaciones globales), la probabilidad de desarrollo de una complicación postoperatoria de acuerdo al grado de la clasificación de Clavien-Dindo (para cada una de las cinco categorías) y la probabilidad de desarrollo de una complicación mayor (Clavien-Dindo ≥ 3).

En todos los análisis realizados se incluyó el propensity score calculado como una variable independiente más. La elección de las variables para la generación del modelo se realizó de forma secuencial en función de la magnitud de su significación estadística. Posteriormente, se calcularon las frecuencias y porcentajes para cada uno de los estratos establecidos en función de los predictores multivariable obtenidos, y los resultados se compararon entre ambos grupos de tratamiento (no-BT vs. BT).

Por último, se generaron modelos de regresión de Cox por pasos para la identificación de los predictores multivariable de la tasa de riesgo de muerte en relación al desarrollo de una complicación postoperatoria, muerte en relación a progresión del proceso oncológico de base y muerte relacionada con otras causas diferentes al desarrollo de una complicación letal o progresión tumoral. Del mismo modo que en los casos previos, se procedió también a la estratificación en función de los predictores multivariable obtenidos y a la comparación de las frecuencias y porcentajes calculados para cada uno de los estratos considerados entre ambos grupos de tratamiento quirúrgico.

Todos los análisis requeridos en esta fase del estudio se realizaron empleando el paquete de análisis estadístico SAS® (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)

4.6. Aspectos ético-legales

Dada la naturaleza anónima del proceso de recogida de datos, no fue necesaria la elaboración de un consentimiento informado específico.

La aprobación del estudio se obtuvo de forma independiente por cada uno de los Comités de Ética y Ensayos Clínicos/Institutional Review Board de cada una de las instituciones adscritas al Consorcio IRCC-VTC.

En el caso concreto del Hospital Universitario de Getafe, la aprobación para el estudio se obtuvo con fecha 4 de Enero de 2012 (Investigador principal: Dr. Javier González) y fue archivada con número de protocolo EST 11/114 (anexo VI).

Anexo VI. Dictámen del CEIC del Hospital Universitario de Getafe para la participación de éste centro en el IRCC-VTC

ANEXO VI

“International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC)”



DICTÁMEN DEL CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE PARA LA PARTICIPACIÓN DE ÉSTE CENTRO EN EL IRCC-VTC CONSORTIUM

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA

D. RICARDO SANZ FERNÁNDEZ, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité, en su reunión del día 04 de enero de 2012 (A01/12), ha evaluado la documentación presentada para la realización del Estudio titulado: **"Estudio retrospectivo de las complicaciones postoperatorias y su relación con la supervivencia en pacientes intervenidos quirúrgicamente para el tratamiento del carcinoma de células renales."**

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del Estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el Estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el Estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Javier González del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Getafe, como investigador principal.

Lo que firmo en Getafe, a 04 de Enero de 2012.



Fdo: D. Ricardo Sanz Fernández
Presidente del CEIC
 Hospital Universitario
de Getafe
Comité Ético de
Investigación Clínica

Sobre los datos correspondientes a los centros de ubicación nacional se garantizó la confidencialidad de la información recogida conforme a la ley de protección de datos 15/1999.

IV.RESULTADOS

1. Análisis de la muestra

Sobre un total de 2.552 pacientes incluidos en la base de datos central del Consorcio de colaboración científica IRCC-VTT, se identificaron 390 pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión considerados para la incorporación al estudio. Se analizaron los datos correspondientes a la totalidad de los pacientes seleccionados e incluidos (N=390), distribuidos en dos grupos diferenciados (grupos BT y no-BT, respectivamente) en relación a las maniobras quirúrgicas empleadas durante la intervención.

Se realizaron tres tipos de estudio:

1. Estudio descriptivo sobre las variables basales (no-quirúrgicas y quirúrgicas) y los resultados intraoperatorios observados en los pacientes incluidos en cada uno de los grupos del estudio de forma aislada
2. Estudio comparativo univariable sobre todas las variables mencionadas entre los dos grupos del estudio (grupo BT vs. grupo no-BT)
3. Estudio analítico multivariable para determinar las diferentes variables con impacto potencial sobre la aparición de complicaciones intraoperatorias (riesgo de sangrado/transfusión intraoperatoria) y postoperatorias relacionadas con el procedimiento y ocurridas tras la intervención (predictores de desarrollo de cualquier complicación postoperatoria, complicación mayor, complicación en función del grado de Clavien-Dindo), así como para identificar las variables con posible impacto sobre el riesgo de muerte relacionado con una complicación letal, la progresión oncológica del proceso de base y el generado por causas diferentes a las anteriores, con el objetivo último de tratar de esclarecer la idoneidad de las maniobras basadas en la cirugía procedente del trasplante para el tratamiento quirúrgico de estos pacientes

5.2. Características basales clínicas (no quirúrgicas)

5.2.1. Variables demográficas

La mayor parte de los pacientes incluidos en la muestra corresponde a varones de raza blanca con edades comprendidas alrededor de la sexta década de la vida (Tabla 4). No existieron diferencias significativas cuando se compararon las edades medias obtenidas (62.28 ± 0.65 vs. 60.67 ± 1.15 ; $P=0.22$), o la proporción de varones/mujeres (71.9%/28.1% vs 63.3%/36.7%; $P=0.11$) entre los grupos de tratamiento. La proporción de pacientes de raza hispana fue estadísticamente superior en el grupo BT (2.7% vs 38.8%; $P<.000001$), lo que justifica al mismo tiempo la diferencia observada entre las proporciones de pacientes de raza blanca entre los grupos (88.4% vs 54.1%; $P<.000001$). La ubicación geográfica y el tipo de pacientes atendidos en el centro que concentró la totalidad de pacientes intervenidos en el grupo BT (Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA) justifica esta desproporción a favor de los pacientes de etnia hispana (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de las características basales no-quirúrgicas y de resultado precoz (complicaciones intraoperatorias) seleccionadas en función del tipo de abordaje empleado durante la intervención (no BT vs BT).

	Variable continua: media \pm error estándar Variable continua sesgada: media geométrica* \pm error estándar Variable categórica: %		
	No-BT (N=292)	BT (n=98)	P-valor
A. Característica Basal			
Variables demográficas			
Edad en el momento de la intervención (años)	62.28 \pm 0.65 (N=291)	60.67 \pm 1.15	.22
Raza/Etnia			
Blanca	88.4% (258/292)	54.1% (53/98)	<.000001
Hispana	2.7% (8/292)	38.8% (38/98)	<.000001
Negra	5.8% (17/292)	7.1% (7/98)	.64
Otra	3.1% (9/292)	0.0% (0/98)	
Sexo			
Varón	71.9% (210/292)	63.3% (62/98)	.11
Mujer	28.1% (82/292)	36.7% (36/98)	
Variables de situación preoperatoria			
Índice de masa corporal	27.11 \pm 0.26	25.73 \pm 0.40	.006
Índice de comorbilidad de Charlson	7.53 \pm 0.25	4.38 \pm 0.29	<.000001
Índice de comorbilidad de Charlson modificado ¹	4.26 \pm 0.22	1.89 \pm 0.20	<.000001
Status performance (ECOG)	0.89 \pm 0.04	1.28 \pm 0.12	.002
Estado físico ASA	2.57 \pm 0.06	2.94 \pm 0.09	.002
Nivel de albúmina sérica ²	3.72*/1.02 (N=179)	4.02*/1.02 (N=86)	.006
Nivel de creatinina sérica ²	1.24*/1.02 (N=291)	1.21*/1.04 (N=96)	.70
Variables de características de la enfermedad (CCR)			
Estudio de extensión			
Lateralidad			
Afectación del riñón izquierdo	29.1% (85/292)	21.4% (21/98)	.14
Afectación del riñón derecho	71.9% (210/292)	78.6% (77/98)	.20
Tamaño tumoral (cm)	9.69 \pm 0.21	10.71 \pm 0.47	.05
Diseminación linfática al debut	32.5% (95/292)	19.4% (19/98)	.01
Metástasis al debut	31.8% (93/292)	12.2% (12/98)	.0002
Estadificación de la enfermedad			
Estadio clínico T			.95 ²
T3b	70.9% (207/292)	72.45% (71/98)	.77
T3c	24.0% (70/292)	22.45% (22/98)	

T4	5.1% (15/292)	5.1% (5/98)	
Límite craneal de la trombosis tumoral			<.000001 ³
Infra- o Subhepática (SbH)	46.6% (136/292)	18.4% (18/98)	<.000001
Intrahepática (IH)	26.7% (78/292)	50.0% (49/98)	
Suprahepática (SpH)	4.5% (13/292)	9.2% (9/98)	
Intrapericárdica (IP)	2.7% (8/292)	9.2% (9/98)	
Aurícula derecha (AD)	19.5% (57/292)	13.3% (13/98)	.16
Clasificación de Neves-Zincke			<.000001 ⁴
Nivel II (SbH)	46.6% (136/292)	18.4% (18/98)	<.000001
Nivel III (IH/SpH)	31.2% (91/292)	59.2% (58/98)	
Nivel IV (IP/AD)	22.3% (65/292)	22.4% (22/98)	
Clasificación de la UM ⁴			
Nivel II (SbH)		18.4% (18/98)	
Nivel IIIa (IH, inferior a VHM)		27.6% (27/98)	
Nivel IIIb (IH, a nivel de VHM)		22.4% (22/98)	
Nivel IIIc (SpH)		9.2% (9/98)	
Nivel III d (IP)		9.2% (9/98)	
Nivel IV (AD)		13.3% (13/98)	
Estudio patológico del espécimen de nefrectomía			
Grado histológico de Fuhrman	2.97 ± 0.04 (N=276)	3.11 ± 0.08 (N=96)	.11
Subtipo histológico			
Células claras	80.6% (232/288)	89.8% (88/98)	.04
Mixto	3.8% (11/288)	1.0% (1/98)	
Papilar (tipo I ó II)	11.5% (33/288)	7.1% (7/98)	
Otra	4.2% (12/288)	2.0% (2/98)	
Otras variables			
Fecha de la intervención	2/2005 ± 0.36 años	12/2004 ± 0.44 años	.84
Volumen anual del centro ⁶			<.000001
Bajo	15.8% (46/292)	0.0% (0/98)	
Medio	57.5% (168/292)	0.0% (0/98)	
Alto	26.7% (78/292)	100.0% (98/98)	
B. Resultado Intraoperatorio			
Pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (cc/450) ²	2.82*/1.08 (N=215)	1.73*/1.13 (N=96)	.0008
Número de unidades de concentrados de hematies trasfundidas durante la intervención	3.19 ± 0.35 (N=108)	4.90 ± 0.83 (N=96)	.06

Abreviaturas: UM, Universidad de Miami; VHM, Venas Hepáticas Mayores

¹Modificado mediante la exclusión de la puntuación correspondiente al CCR (que añade 2 puntos en caso de no evidencia de metástasis y 6 puntos en caso de metástasis). Nótese que el test-t que compara el índice de comorbilidad de Charlson entre los grupos no-BT y BT resultó ligeramente más significativo que el test-t que compara el índice de comorbilidad de Charlson modificado, con un valor estadístico de test-t de 8.29 vs 8.09 (ambos <.000001).

²Distribución sesgada; por tanto, se muestra la media geométrica.

³Test Chi-cuadrado con 4 grados de libertad.

⁴Test Chi-cuadrado con 2 grados de libertad.

⁵Únicamente disponible para los N=98 pacientes que recibieron el abordaje BT (todos ellos intervenidos en la Universidad de Miami).

⁶Volumen anual del centro definido en función del número de casos intervenidos en el periodo de un año: bajo (<3 casos/año), medio (3-7 casos/año), y alto (≥ 8 casos/año). La distribución referente al volumen anual del centro sobre los 13 centros incluidos en el grupo control (abordaje no-BT) fue: bajo (N=4), Medio (N=6), y alto (N=3), respectivamente. El volumen anual correspondió a la categoría alto en el único centro incluido bajo el epígrafe abordaje BT.

2.2. Situación preoperatoria del paciente (comorbilidad, riesgo quirúrgico y status performance)

Se incluyen bajo este epígrafe las variables correspondientes a índice de comorbilidad de Charlson (ICC) e ICC modificado, índice de masa corporal (IMC), situación física de acuerdo a la clasificación proporcionada por la Asociación Americana de Anestesiología (ASA-score), status performance de acuerdo a la clasificación proporcionada por la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), cifras de albúmina sérica preoperatoria y nivel de creatinina sérica preoperatoria. La modificación del ICC está basada en la exclusión de la puntuación correspondiente al CCR, que añade 2 puntos en caso de no evidencia de metástasis y 6 puntos en caso de metástasis (véase Tabla 4).

La comorbilidad de los pacientes incluidos en el grupo no-BT fue significativamente superior de forma global, a juzgar tanto por los datos obtenidos en el ICC (7.53 ± 0.25 vs 4.38 ± 0.29 ; $P < 0.000001$) como los obtenidos en el ICC modificado (4.26 ± 0.22 vs 1.89 ± 0.20 ; $P < 0.000001$). En líneas generales, los pacientes de la muestra se encontraban sintomáticos pero en situación de buena clase funcional (ECOG-1) y eran portadores de una enfermedad sistémica moderada-grave, pero no incapacitante (ASA II-III). Aunque la oscilación es ligera, tanto el status performance de la ECOG (0.89 ± 0.04 vs 1.28 ± 0.12 ; $P = 0.02$), como el estado físico proporcionado por la clasificación de la ASA (2.57 ± 0.06 vs 2.94 ± 0.09 ; $P = 0.02$) mostraron cifras sensiblemente superiores (peor condición física y mayor morbilidad) para el grupo no-BT.

La insuficiencia renal preoperatoria (nivel de creatinina sérica), la obesidad ($IMC \geq 30$) o la desnutrición (nivel de albúmina sérica preoperatoria ≤ 2.5 mg/dL) no fueron una constante entre los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en estas dos últimas variables, con cifras levemente inferiores para el grupo no-BT (IMC: 27.11 ± 0.26 kg/m² vs 25.73 ± 0.40 Kg/m²; $P = 0.006$ y albúmina sérica: $3.72/1.02$ mg/dL vs $4.02/1.02$ mg/dL; $P = 0.006$) (Tabla 4).

2.3. Características del proceso oncológico de base (carcinoma de células renales)

Las variables referentes a las características de la enfermedad incluyeron tres grandes epígrafes: estudio de extensión del CCR (lateralidad, tamaño del tumor primario, límite craneal de la trombosis tumoral, presencia de adenopatías en la imagen diagnóstica y presencia de metástasis en el estudio de extensión); estadificación de la enfermedad de acuerdo a la versión 2009 de la clasificación TNM proporcionada por la AJCC/UICC (262), nivel anatómico del límite craneal de la trombosis tumoral clasificado en función de la situación anatómica del extremo craneal de la trombosis, y de acuerdo a la clasificaciones de Neves-Zincke (127) y la Universidad de Miami (131); y, por último, el estudio patológico del espécimen de nefrectomía (subtipo histológico y grado histológico de Fuhrman).

La lesión primaria de los pacientes incluidos en el estudio presentó una predilección en la ubicación por el lado derecho, con proporciones que oscilan entre 1:2.3 hasta 1:4, para el grupos no-BT y BT, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la lateralidad de la lesión primaria (29.1%/71.9% vs 21.4%/78.6%; P=0.14, para lesiones izquierdas/derechas, respectivamente), categoría cT de la clasificación TNM (70.9%/24.0%/5.1% vs 72.45%/22.45%/5.1%; P=0.77, para categorías cT3b/cT3c/cT4) o grado histológico de Fuhrman (2.97 ± 0.04 vs 3.11 ± 0.08 ; P=0.11) entre ambos grupos de tratamiento (no-BT y BT, respectivamente) (véase Tabla 4).

Por el contrario, las variables correspondientes al tamaño de la lesión primaria, límite craneal de la trombosis tumoral, nivel anatómico de la trombosis incluyendo las categorías correspondientes a las clasificaciones de Neves-Zincke y Universidad de Miami, presencia de adenopatías en el estudio de imagen diagnóstico, presencia de metástasis en el estudio de extensión diagnóstico, y subtipo histológico, presentaron diferencias significativas. Se observó que las lesiones en el grupo BT eran sensiblemente más voluminosas (9.69 ± 0.21 vs 10.71 ± 0.47 ; P=0.05, para no-BT y BT, respectivamente) sin que por ello se afectase la categoría cT (TNM). Sin embargo, las mencionadas lesiones, generaban adenopatías sospechosas (32.5% vs 19.4%; P=0.01) o metástasis en el estudio de extensión diagnóstico con menor frecuencia (31.8% vs 12.2%, P=0.0002), no apreciándose intuitivamente una correlación aparente entre el tamaño del tumor primario y la presencia de adenopatías sospechosas/metástasis en el estudio de extensión preoperatorio.

Respecto al límite craneal de la trombosis, se observó que en el grupo BT existía una desviación con tendencia al incremento a expensas de las trombosis de nivel III de Neves-Zincke (31.2% vs 59.2%; P<0.000001), incluyendo intrahepáticas, suprahepáticas e intrapericárdicas (26.7%/4.5%/2.7% vs 50.0%/9.2%/9.2%; P<0.000001, para IH/SpH/IP) frente a las de nivel II (46.6% vs 18.4%; P<0.000001) ó subhepáticas (46.6% vs 18.4%; P<0.000001). Este hecho quizá se encuentre en relación con las características del centro en el que se llevaron a cabo todos los casos incluidos en el grupo BT (centro de referencia cuaternario que recibe una proporción mayor de casos complejos derivados de centros de menor entidad, tal como puede objetivarse en la variable volumen anual del centro de la Tabla 4). Por el contrario, en el grupo no-BT existía un mezcla de centros de diferente volumen que justificaría la ausencia de dicha desviación. Curiosamente, la frecuencia de trombosis de nivel IV con afectación intra-auricular se encontró balanceada entre ambos grupos de tratamiento (19.5% vs 13.3%; P=0.16), hecho que lógicamente refleja que la proporción de estos casos de mayor complejidad no es diferente entre el centro que incluye la casuística del grupo BT y el resto de centros de gran volumen incluidos en el grupo no-BT.

Como era de esperar, la mayor proporción de casos incluidos en este estudio correspondió al subtipo histológico de células claras o convencional (80.6% vs 89.8%; P=0.04), siendo la segunda variante histológica en frecuencia la papilar con independencia del subtipo (11.5% vs 7.1%; P=0.04). Los tumores mixtos y el resto de variantes histológicas presentó una menor representación. No se observaron diferencias significativas en los aspectos relativos al subtipo histológico o el grado histológico de malignidad (Fuhrman) entre ambos grupos de tratamiento (P=0.04 y P=0.11, respectivamente).

2.4. Otras variables (fecha de la intervención y volumen del centro)

Aunque el intervalo de tiempo que incluye las fechas de la intervención en la serie global se prolonga durante más de 4 décadas, los pacientes incluidos en la muestra (N=390) con la que se realizó el análisis, se agrupan en torno al intervalo de fechas que incluye los años 2004-2005, sin observarse diferencias significativas entre ambas distribuciones ($2/2005 \pm 0.36$ años vs $12/2004 \pm 0.44$ años; $P=0.84$, para los grupos no-BT y BT, respectivamente).

La distribución referente al volumen anual del centro referente a los 13 centros incluidos en el grupo no-BT fue: bajo (N=4), medio (N=6), y alto (N=3), respectivamente. El volumen anual correspondió a la categoría "alto" en el único centro incluido en el grupo BT. Este hecho, justifica las diferencias significativas encontradas a este respecto entre ambos grupos de tratamiento quirúrgico ($P<0.000001$).

3. Características basales quirúrgicas

Como era de esperar, muchas de las características quirúrgicas basales, se asociaron de modo univariable a cada uno de los dos grupos de tratamiento considerados (BT y no-BT), ya que fueron éstas, las características empleadas para discriminar y seleccionar a los pacientes para incluirlos en los diferentes grupos de tratamiento.

De hecho, la esternotomía media y el empleo de circulación extracorpórea en forma de BPCP se emplearon significativamente con menor frecuencia en los pacientes incluidos en el grupo BT ($P<.000001$, respectivamente). Sólo el 4.1% (4/98) de los pacientes incluidos en el grupo BT requirieron BPCP, empleándose únicamente en un total de 4 pacientes de este grupo una incisión de esternotomía media para acceso al tórax. Sin embargo, resultó imprescindible el empleo de BPCP en el 28.1% (82/292) de los pacientes incluidos en el grupo no-BT. El acceso torácico, en forma de esternotomía media o incisión toracoabdominal clásica, fue necesario en el 48.8% (142/291) de los pacientes de éste grupo. Además, estas diferencias son aún más plausibles para los niveles anatómicos más proximales de trombosis; de forma que entre aquellos pacientes que presentaban un límite craneal de la trombosis proximal al borde hepático superior, el porcentaje de pacientes incluidos en el grupo no-BT que recibió BPCP fue del 88.5% (69/78), mientras que únicamente el 9.7% (3/31) de los pacientes incluidos en el grupo TB ($P<.000001$) precisaron esta maniobra auxiliar (Tabla 5).

La movilización hepática tipo "piggy-back" y el abordaje a través de un plano de clivaje posterior a la arteria renal principal, se empleó en el 98.0% (96/98) y 99.0% (97/98) de los pacientes incluidos en el grupo BT, respectivamente. Por el contrario, estas maniobras no fueron empleadas en ninguno de los pacientes incluidos en el grupo no-BT ($P<.000001$, respectivamente). Es preciso resaltar además, que los tres pacientes del grupo BT que no precisaron estas maniobras quirúrgicas, portaban, todos ellos, trombos de nivel anatómico distal al borde hepático inferior (subhepáticas). Sin embargo, la maniobra de Langenbuch (movilización hepática convencional o limitada) no fue empleada en ninguno de los pacientes incluidos en el grupo BT (0/98), ya que en su mayoría estos pacientes recibieron una movilización hepática completa tipo "piggy-back", pero ésta fue precisa en el 46.1% (124/269) de los pacientes incluidos en el grupo no-TB (desconocido en un total de 23 casos, $P<.000001$).

La movilización del cuadrante visceral superior izquierdo se consideró imprescindible en el 100% (21/21) de los pacientes incluidos en el grupo TB que presentaron tumores primarios que afectaban a la unidad renal izquierda, y además en un único caso adicional que presentaba afectación derecha y límite cranial de la trombosis distal al borde hepático inferior. Por el contrario, esta maniobra de movilización visceral no fue realizada en ninguno de los casos incluidos en el grupo no-BT (0/292) (P<.000001).

Se practicó una cavectomía extendida en el 100% (98/98) de los pacientes incluidos en el grupo BT. Por el contrario, esta maniobra sólo fue requerida en el 25% (73/292) de los pacientes incluidos en el grupo no-BT (P<.000001).

Las maniobras “milking”, descenso atrial y cavotomía en dos tiempos únicamente se practicaron entre los pacientes incluidos en el grupo BT (P<.000001, respectivamente). La maniobra “milking” se realizó en un total de 22 casos incluidos en el grupo TB con niveles de trombosis clasificados como IIIb de la Clasificación de la Universidad de Miami (a nivel del ostium de desembocadura de las venas hepáticas mayores en la VCI). Con la excepción de 3 de los casos incluidos en el grupo BT con trombosis a nivel de la aurícula derecha (AD) que requirieron BPCP, los restantes 28 casos con trombosis de nivel IIIc o superior de la Universidad de Miami (trombosis suprahepáticas) recibieron la maniobra de descenso atrial. En 23/28 casos incluidos en el grupo BT, fue precisa además la maniobra de cavotomía en dos tiempos.

Aunque la maniobra de Pringle no se considera privativa del abordaje basado en la cirugía del trasplante, fue sensiblemente más empleada entre aquellos paciente incluidos en el grupo BT. De hecho, el 50.0% (49/98) de los pacientes incluidos en este grupo de tratamiento recibieron esta maniobra, frente a sólo el 11.6% (29/249) de los pacientes incluidos entre los casos incluidos en el grupo no-BT (P<.000001). Es preciso destacar que la totalidad de pacientes incluidos en el grupo BT que recibieron la maniobra de Pringle presentaban niveles anatómicos de trombosis IIIb o superior de la clasificación proporcionada por la Universidad de Miami.

Tabla 5. Distribución de las características quirúrgicas basales seleccionadas en función del tipo de tratamiento empleado (BT vs. no-BT).

Característica quirúrgica	No-BT (N=292)	BT (N=98)	P-valor
Tipo de incisión/acceso quirúrgico			
Tipo de incisión			<.000001
Xifopubiana	50.5% (147/291)	0.0% (0/98)	
Xifopubiana + Esternotomía media	22.3% (65/291)	0.0% (0/98)	
Chevron	0.7% (2/291)	0.0% (0/98)	
Chevron + Esternotomía media	0.7% (2/291)	0.0% (0/98)	
Toracoabdominal	25.8% (75/291)	0.0% (0/98)	
Chevron trirradiado	0.0% (0/291)	95.9% (94/98)	
Chvron trirradiado + Esternotomía media	0.0% (0/291)	4.1% (4/98)	
Tipo de abordaje			<.000001
Exclusivamente	51.2% (149/291)	95.9% (94/98)	

abdominal			
Toracoabdominal	48.8% (142/291)	4.1% (4/98)	
Maniobras de movilización visceral			
Movilización hepática tipo Langenbuch			<.000001
No	53.9% (145/269)	100.0% (98/98)	
Sí	46.1% (124/269)	0.0% (0/98)	
Movilización hepática tipo "Piggy-back"			<.000001
No	100.0% (269/269)	2.0% (2/98)	
Sí	0.0% (0/269)	98.0% (96/98)	
Acceso posterior a la arteria renal principal			<.000001
No	100.0% (292/292)	1.0% (1/98)	
Sí	0.0% (0/292)	99.0% (97/98)	
Movilización del complejo estómago-bazo-páncreas			<.000001
No	100.0% (292/292)	77.6% (76/98)	
Sí	0.0% (0/292)	22.4% (22/98)	
Maniobras vasculares			
Maniobra de Pringle			<.000001
No	88.4% (220/249)	50.0% (49/98)	
Sí	11.6% (29/249)	50.0% (49/98)	
Bypass cardiopulmonar			<.000001
No	71.9% (210/290)	95.9% (94/98)	
Sí	28.1% (82/290)	4.1% (4/98)	
Manejo de la VCI y del trombo tumoral			
Cavotomía			.00002
No	16.1% (46/286)	0.0% (0/98)	
Sí	83.9% (240/286)	100.0% (98/98)	
Cavectomía			<.000001
No (cavectomía limitada)	75.0% (219/292)	0.0% (0/98)	
Sí	25.0% (73/292)	100.0% (98/98)	
Disección circunferencial completa de la VCI			<.000001
No	96.6% (259/268)	0.0% (0/98)	
Sí	3.4% (9/268)	100.0% (98/98)	
Reconstrucción de la VCI			<.000001
Resección circunferencial + reconstrucción con injerto tubular potésico	2.2% (6/268)	4.1% (4/98)	
Resección circunferencial + interrupción de la VCI	1.1% (3/268)	0.0% (0/98)	
Resección circunferencial + interrupción/grapado	0.0% (0/268)	13.3% (13/98)	
Resección tangencial + reconstrucción con parche venoso	14.9% (40/268)	0.0% (0/98)	

autólogo			
Resección tangencial + reparación simple	0.0% (0/268)	82.7% (81/98)	
Ninguno ¹	81.7% (219/268)	0.0% (0/98)	
Maniobra "milking"			<.000001
No	100.0% (292/292)	77.6% (76/98)	
Sí	0.0% (0/292)	22.4% (22/98)	
Cavotomía en dos tiempos			<.000001
No	100.0% (292/292)	76.5% (75/98)	
Sí	0.0% (0/292)	23.5% (23/98)	
Intraabdominalización de la aurícula derecha			<.000001
No	100.0% (292/292)	71.4% (70/98)	
Sí	0.0% (0/292)	28.6% (28/98)	
Otros procedimientos auxiliares			
Adrenalectomía			.0001
No	13.7% (40/292)	0.0% (0/98)	
Sí	86.3% (252/292)	100.0% (98/98)	
Linfadenectomía ampliada			<.000001
No	46.5% (133/286)	83.7% (82/98)	
Sí	53.5% (153/286)	16.3% (16/98)	

Abreviaturas: BT, basado en trasplante; VCI, vena cava inferior

¹Nota: Todos los pacientes incluidos en el grupo No-BT en los que no se realizó cavectomía (o cavectomía limitada) no precisaron reconstrucción (están incluidos en el epígrafe "ninguno").

4. Cálculo del índice de propensión (propensity score)

El índice de propensión o propensity score constituye un método matemático eficaz para controlar el efecto de un pronosticador basal importante, cuya distribución pudiera encontrarse desbalanceada entre los diferentes grupos de tratamiento. El control mediante propensity score durante el análisis estadístico permite evitar los sesgos en las comparaciones realizadas.

Un número significativo de las características basales no quirúrgicas (etnia hispana, índice de comorbilidad de Charlson más bajo, status performance de acuerdo a la clasificación ECOG más elevado –peor pronóstico–, debut no metastásico, y localización de la extremidad proximal de la trombosis intrahepática o más proximal) se asociaron significativamente en el análisis univariable a mayor probabilidad de recibir un abordaje basado en cirugía de trasplante ($P \leq .002$) (Tabla 6).

El análisis de regresión logística por pasos para la probabilidad de recibir un abordaje basado en la cirugía del trasplante (propensión a recibir una cirugía basada en las maniobras de trasplante) proporcionó dos modelos multivariados diferentes; el primero de ellos consideraba las variables pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (PSIE) y la tasa de transfusión intraoperatoria, mientras que el segundo de los modelos no consideraba dichas variables (Tabla 6). El modelo de 6 variables contenía los siguientes predictores significativos para la probabilidad de recibir un abordaje basado en la cirugía del trasplante (listados en orden de selección de acuerdo a la magnitud de su significación estadística): etnia hispana ($P < .000001$), índice de comorbilidad de Charlson más bajo ($P < .000001$), tasa de transfusión intraoperatoria más elevada ($P = .00004$), límite superior de la trombosis intrahepática o más proximal

(P=.00003), Log {PSIE, cc} más bajo (P=.0005), y status performance ECOG más elevado (peor pronóstico) (P=.006). Por otra parte, el modelo de 4 variables proporcionado por el análisis de regresión logística multivariable por pasos resultó similar al de 6 variables ya mencionado, a excepción de la no inclusión de las variables tasa de transfusión intraoperatoria y Log {PSIE, cc}. Es preciso destacar que el propensity score obtenido para cada uno de los dos modelos resultó notablemente discriminativo entre los abordajes BT y no-BT (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados del análisis de regresión logística por pasos para la probabilidad de recibir un tratamiento quirúrgico basado en las maniobras derivadas de la cirugía del trasplante (N=390 con 98 eventos, sustituyendo la media por los valores perdidos) (Criterio de selección Error tipo I: 0.01).

Nota: (√) Representa la selección en el modelo logístico

	i) Considerando la pérdida sanguínea y la transfusión intraoperatoria			ii) Sin considerar la pérdida sanguínea y la transfusión intraoperatoria	
	Modelo univariable	Modelo multivariable		Modelo multivariable	
Variable basal ¹⁻³	P-valor	P-valor	Coefficiente ± EE	P-valor	Coefficiente + EE
Etnia hispana	<.000001	(√) <.000001	3.176±0.545	(√) <.000001	3.298±0.509
Índice de comorbilidad de Charlson	<.000001	(√) <.000001	-0.379±0.068	(√) <.000001	-0.382±0.063
Tasa de transfusión intraoperatoria	.000008	(√) .00004	0.153±0.043		
Límite craneal subhepático	<.000001	(√) .00003	-1.556±0.392	(√) .00002	-1.478±0.362
Log {Pérdida sanguínea intraoperatoria estimada, cc}	.0004	(√) .0005	-0.616±0.181		
ECOG status performance	.00009	(√) .006	0.556±0.205	(√) .0003	0.659±0.190

¹Las 6 variables seleccionadas en el modelo logístico fueron definidas del siguiente modo: Etnia hispana = {1 si Etnia hispana, 0 cualquier otro}; Índice de comorbilidad de Charlson (variable ordinal); Número de unidades de sangre transfundidas (variable ordinal); Límite craneal infrahepático={1 si límite craneal es infrahepático, 0 cualquier otro}; Log {Pérdida sanguínea estimada, cc} (variable continua); y ECOG status performance (variable ordinal). El orden de la selección para las 6 variables seleccionadas se muestra listado en la tabla.

²Propensity Score para la probabilidad de tratamiento quirúrgico basado en maniobras procedentes de la cirugía de trasplante (grupo BT) en relación al modelo de 6 variables que incluye la pérdida sanguínea estimada y la tasa de transfusión intraoperatoria; $PS = \frac{\exp(\text{logit})}{1 + \exp(\text{logit})}$, donde $\text{logit} = 4.1216 + 3.1763 * \text{Etnia hispana} - 0.3786 * \text{Índice de comorbilidad de Charlson} + 0.1528 * \text{Número de unidades de sangre transfundidas} - 1.5562 * \text{Límite craneal subhepático} - 0.6157 * \text{Log \{Pérdida sanguínea estimada, cc\}} + 0.5561 * \text{ECOG status performance}$.

³Propensity Score para la probabilidad de tratamiento quirúrgico basado en maniobras procedentes de la cirugía de trasplante (grupo BT) en relación al modelo de 4 variables que excluye la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y la tasa de transfusión intraoperatoria; $PS = \frac{\exp(\text{logit})}{1 + \exp(\text{logit})}$, donde $\text{logit} = 0.2261 + 3.2979 * \text{Etnia hispana} - 0.3816 * \text{Índice de comorbilidad de Charlson} - 1.4783 * \text{Límite craneal subhepático} + 0.6594 * \text{ECOG status performance}$.

La tabla 7 muestra el propensity score calculado, y su distribución correspondiente, en relación a los modelos de 6 y 4 variables generados durante el análisis de regresión logística por pasos realizado.

Tabla 7. Distribución del índice de propensión (propensity score) calculado para la probabilidad de recibir un tratamiento quirúrgico basado en las maniobras procedentes del trasplante (de acuerdo a los modelos de 6 y 4 variables generados durante el análisis de regresión logística por pasos realizado).

Modelo de 6 variables			
Propensity Score	No-BT	BT	P-valor
<0.02	27.7% (81/292)	0.0% (0/98)	<.000001 (4 grados de libertad)
>0.02, <0.07	25.3% (74/292)	3.1% (3/98)	
>0.07, <0.18	23.6% (69/292)	7.1% (7/98)	
>0.18, <0.48	17.8% (52/292)	31.6% (31/98)	
>0.48	5.5% (16/292)	58.2% (57/98)	
Modelo de 4 variables			
Propensity Score	No-BT	BT	P-valor
<0.025	26.0% (76/292)	0.0% (0/98)	<.000001 (4 grados de libertad)
>0.025, <0.085	26.0% (76/292)	4.1% (4/98)	
>0.085, <0.20	22.6% (66/292)	9.2% (9/98)	
>0.20, <0.43	12.7% (37/292)	24.5% (24/98)	
>0.43	12.7% (37/292)	62.2% (61/98)	

5. Variables de resultados

5.1. Pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (variable intermedia de resultados)

La media geométrica de la variable pérdida sanguínea intraoperatoria estimada fue significativamente inferior entre los pacientes incluidos en el grupo BT (P=.0008) (Tabla 4).

El análisis de regresión lineal del Log {pérdida sanguínea intraoperatoria estimada, cc} identificó dos predictores multivariable significativos asociados a una pérdida sanguínea intraoperatoria estimada superior (Tabla 8): límite craneal de la trombosis tumoral situado a nivel del borde hepático superior o más proximal (P=.000001), y el empleo de un tratamiento quirúrgico no basado en las maniobras procedentes del trasplante de órganos (no-BT) (P=.0002).

Tabla 8. Resultados para la regresión lineal por pasos de Log {Pérdida de sangre intraoperatoria estimada, cc}, basado en N=311 con un valor asignado para pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Nota: (√) Representa la selección en el modelo de regresión lineal

Variable basal ^{1,2}	Análisis Univariante	Análisis Multivariable	
	P-valor	P-valor	Coficiente ± EE
Propensity score: abordaje BT ³	.02		
Abordaje BT	.0008	(√) .0002	-0.533±0.139
Edad en el momento de la intervención	.04		

Raza blanca	.0005		
Etnia hispana	.003		
Sexo varón	.65		
Índice de masa corporal	.39		
Índice de comorbilidad de Charlson	.03		
ECOG status performance	.55		
Status físico ASA	.99		
Metástasis al debut	.01		
Diseminación ganglionar al debut	.09		
Afectación renal izquierda	.02		
Tamaño tumoral (cm)	.05		
Estadio clínico T3c ó T4	.000005		
Estadio clínico T4	.65		
Límite craneal subhepático ⁴	.003		
Límite craneal subhepático o intrahepático ⁴	.000006	(√) .000001	-0.728±0.147
Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha ⁴	.000007		
Límite craneal aurícula derecha	.00003		
Log {Nivel de albúmina sérica}	.38		
Log {Nivel de creatinina sérica}	.20		
Grado histológico de Fuhrman	.03		
Histología de células claras	.48		
Fecha de la intervención	.45		

Incisión toracoabdominal	.15		
Abordaje toracoabdominal	.06		
Cualquier tipo de movilización hepática	.77		
Maniobra de Pringle	.17		
Bypass cardiopulmonar	.00003		
Cavotomía	.94		
Cavectomía	.38		
Cualquier tipo de reconstrucción en VCI	.26		
Volumen del centro ⁵	.03		
Adrenalectomía	.29		
Linfadenectomía ampliada	.13		

Abreviaturas: BT, basado en trasplante; VCI, vena cava inferior

¹Las dos variables seleccionadas en el modelo de regresión lineal por pasos se definieron del siguiente modo: tratamiento quirúrgico basado en las maniobras de trasplante={1 si basado en maniobras de trasplante, 0 cualquier otro}; y límite craneal subhepático o intrahepático={1 si el límite craneal de la trombosis se encontraba a un nivel subhepático o intrahepático, 0 cualquier otro }. El orden de selección fue el siguiente: límite craneal de la trombosis subhepático o intrahepático, y tratamiento quirúrgico basado en maniobras procedentes de la cirugía del trasplante.

²Nótese que en el análisis univariable, aunque la variable estadio clínico-T T3c ó T4 resultó ligeramente más significativa que la variable límite craneal subhepático o intrahepático, en el análisis multivariable, la variable límite craneal subhepático o intrahepático (tras incluir primero el tratamiento quirúrgico basado en maniobras de trasplante) resultó más significativa, y por tanto con un coeficiente de determinación múltiple R2 más elevado que el correspondiente para la variable estadio clínico-T T3c ó T4 (tras incluir también primero la variable tratamiento quirúrgico basado en maniobras de trasplante). Además, la prueba multivariable para incluir de forma separada el efecto del límite craneal subhepático frente al intrahepático, resultó de significación fronteriza (P=.03).

³Propensity Score para el tratamiento BT en relación al modelo de 4 variables excluyendo pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y tasa de transfusión intraoperatoria. Apréciase que si el propensity score se retenía primero en el modelo de regresión lineal, aún podía seleccionarse el mismo modelo basado en dos variables.

⁴Nota: El límite craneal subhepático es equivalente al nivel II de la clasificación de Neves-Zincke (vs. III or IV). El límite craneal subhepático o intrahepático es equivalente a la combinación de los niveles II, IIIa y IIIb de la clasificación de la Universidad de Miami. El límite craneal intrapericárdico o aurícula derecha es equivalente al nivel IV de la clasificación de Neves-Zincke.

⁵Nota: El test de asociación univariable para el volumen del centro en función de el Log {pérdida sanguínea intraoperatoria estimada, cc} entre los N=215 pacientes con un valor en el registro para la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada que no recibieron tratamiento quirúrgico basado en maniobras procedentes del trasplante (no-BT), fue de P=.78.

Es preciso destacar que si el propensity score (obtenido a partir del modelo logístico basado en 4 variables, es decir, sin contemplar las variables de resultado intermedias-pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y tasa de transfusión intraoperatoria-) era retenido en primer lugar en el modelo de regresión, podía seleccionarse aún el mismo modelo basado en dos variables para el sangrado intraoperatorio estimado, de modo que, a pesar de las diferencias significativas encontradas en las características no quirúrgicas basales entre ambos grupos de tratamiento, después de controlar en el análisis de regresión por el propensity score calculado, las variables seleccionadas seguían siendo las mismas, hecho que traduce la ausencia de impacto de dicho desbalance en los resultados obtenidos.

Ambos predictores presentaron un coeficiente negativo y, por tanto, se comportan como factores de protección. De éste análisis puede interpretarse que los niveles de trombosis que no alcanzan el borde hepático superior presentan de forma significativa un riesgo de sangrado menor durante la intervención cuando se los compara con niveles de trombosis más proximales. Además, se constata de forma significativa que el empleo de maniobras quirúrgicas derivadas de la cirugía de extracción e injerto de órganos sólidos para el trasplante durante éste tipo de intervenciones previene el sangrado intraoperatorio (Tabla 8).

Empleando los resultados proporcionados por este modelo lineal, la tabla 9 muestra una clara asociación multivariable entre el límite craneal de la trombosis (subhepático, intrahepático, y suprahepático o más proximal) y el tipo de tratamiento quirúrgico (no-BT vs BT), y la media geométrica de la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (mostrada en unidades, cc/450). De hecho, la media geométrica para la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada entre los abordajes no-BT y BT osciló entre las 2.26-4.52 unidades vs. 0.65-3.32 unidades conforme el límite craneal de la trombosis varió desde una situación subhepática a una situación suprahepática o más proximal.

Tabla 9. Media geométrica de pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (unidades, cc/450), estratificada en función del límite craneal del trombo tumoral y el empleo de maniobras basadas en la cirugía del trasplante (BT) para el tratamiento quirúrgico.

Límite craneal	Abordaje BT	N	Media geométrica de pérdida sanguínea intraoperatoria (unidades, cc/450)*/EE
Subhepático	No-BT	97	2.26 */ 1.09
Subhepático	BT	18	0.65 */ 1.31
Intrahepático	No-BT	67	2.70 */ 1.21
Intrahepático	BT	49	1.69 */ 1.14
Suprahepático, intrapericárdico, ó aurícula derecha	No-BT	51	4.52 */ 1.13
Suprahepático, intrapericárdico, ó aurícula derecha	BT	29	3.32 */ 1.28

Además, en la tabla 9 puede apreciarse que independientemente del nivel de trombosis considerado, el tratamiento quirúrgico basado en las maniobras procedentes de la cirugía del trasplante, representa un aditivo de seguridad para el paciente, ya que la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada es claramente inferior. Las diferencias calculadas son de 1.61, 1.01, 1.2 unidades, cc/450 para los niveles de afectación subhepático, intrahepático y suprahepático o más proximal, respectivamente, con una media diferencial que oscilaría entre 450-880 cc a favor del tratamiento quirúrgico basado en maniobras procedentes del trasplante (BT).

5.2. Complicaciones postoperatorias (variable principal de resultados)

Se registraron complicaciones postoperatorias en el 56.7% (221/390) de los pacientes incluidos en la serie (Tabla 10). Alrededor de la tercera parte (70/221 complicaciones, lo que representa el 29.3%) de dichas complicaciones fueron codificadas como complicaciones mayores (grado de Clavien ≥ 3). La mortalidad a 30-días calculada (grado de Clavien 5) resultó del 5.1% (20/390).

Los resultados del análisis de regresión logística por pasos para determinar los predictores multivariable para la probabilidad de desarrollo de una complicación postoperatoria independientemente del grado de Clavien (grado de Clavien 1-5) se muestran en la Tabla 10. Se identificaron un total de 4 predictores significativos que incrementaban dicha probabilidad (listados en orden de selección en función de la magnitud de su significación estadística): abordaje no-BT ($P<.000001$), status performance de acuerdo a la clasificación ECOG más pobre ($P=.0006$), estadio clínico T4 ($P=.005$), y límite craneal de la trombosis situado a nivel de la aurícula derecha ($P=.006$). Puede apreciarse que, aunque se retuviese el propensity score calculado para el empleo de abordaje BT (utilizando el modelo de 6 variable que incluía las variables de resultados intraoperatorios) en primer lugar, el modelo de 4 variables proporcionado por el análisis de regresión logística para la probabilidad de desarrollo de una complicación postoperatoria con independencia del grado de Clavien, permanecía invariable. Este hecho, implica que, a pesar de que las diferencias referentes a las características basales entre ambos grupos de tratamiento (no-BT y BT) eran significativas, una vez controladas dichas diferencias mediante la inclusión del propensity score calculado como una variable independiente más en el modelo, estas diferencias no presentaban un impacto significativo en el resto de las variables predictivas seleccionadas en el modelo, ya que aunque esta variable (propensity score) fuese retenida en primer lugar, el resto de las variables predictivas seleccionadas se mantenía invariable.

Tabla 10. Resultados del análisis de regresión logística por pasos para la probabilidad de desarrollo de una complicación postoperatoria (grado de Clavien 1-5) con independencia del grado de Clavien considerado (total de 56.7%, 221/390) (Criterio de selección para el Error de Tipo I: 0.01).

Nota: (√) Representa la selección en el modelo logístico

Variable basal ^{1,2}	Análisis Univariable	Análisis Multivariable	
	P-valor	P-valor	Coficiente ± EE
Propensity score: abordaje BT ³	<.000001		
Abordaje BT	<.000001	(√)<.000001	-3.154±0.389
Edad en el momento de la intervención	.27		
Raza blanca	.01		
Etnia hispana	.001		
Sexo varón	.80		
Índice de masa corporal	.71		
Índice de comorbilidad de Charlson	.0002		
ECOG status performance	.17	(√) .0006	0.536±0.160
Status físico ASA	.004		
Metástasis al debut	.008		
Diseminación ganglionar al debut	.15		
Afectación renal izquierda	.11		
Tamaño tumoral (cm)	.48		
Estadio clínico T3c ó T4	.002		

Estadio clínico T4	.009	(√) .005	1.988+0.744
Límite craneal subhepático ⁴	.32		
Límite craneal subhepático o intrahepático ⁴	.16		
Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha ⁴	.02		
Límite craneal aurícula derecha	.0004	(√) .006	0.923+0.342
Log {Nivel de albúmina sérica}	.10		
Log {Nivel de creatinina sérica}	.12		
Log {Pérdida sanguínea estimada, cc}	.002		
Número de unidades de sangre transfundidas	.75		
Grado histológico de Fuhrman	.92		
Histología de células claras	.008		
Fecha de la intervención	.04		
Volumen del centro	<.000001		
Incisión toracoabdominal	.001		
Abordaje toracoabdominal	<.000001		
Cualquier tipo de movilización hepática	.00006		
Maniobra de Pringle	.00008		
Bypass cardiopulmonar	.000007		
Cavotomía	.0005		
Cavectomía	<.000001		
Cualquier tipo de reconstrucción en VCI	<.000001		
Adrenalectomía	.14		
Linfadenectomía ampliada	.05		

Abreviaturas: BT, basado en trasplante; VCI, vena cava inferior

¹Las 4 variables seleccionadas en el modelo logístico por pasos fueron definidas del siguiente modo: Abordaje BT={1 si abordaje BT, 0 cualquier otro}; ECOG status performance (variable ordinal); Estadio clínico T4={1 si estadio clínico T4, 0 cualquier otro}; and Límite craneal aurícula derecha={1 si el límite craneal era la aurícula derecha, 0 cualquier otro}. El orden de selección de las variables correspondió al siguiente: Abordaje BT, ECOG status performance, Estadio clínico T4, y límite craneal aurícula derecha.

²Nótese que el valor de la puntuación obtenido para el abordaje BT resultó de mayor significación que el propensity score, el abordaje toracoabdominal, la cavectomía, y cualquier reconstrucción realizada sobre la VCI: 91.2 vs. 29.6, 27.9, 43.2, y 60.3, respectivamente, y, por tanto, fue esta la variable seleccionada en primer lugar en el modelo logístico.

³Propensity score para el abordaje BT en relación al modelo de 6 variables que incluía la pérdida sanguínea estimada y la transfusión sanguínea intraoperatoria. Nótese que si el propensity score era retenido primero en el modelo logístico, entonces el mismo modelo de 4 variables podía ser seleccionado.

⁴Nota: El límite craneal infrahepático equivale al nivel II de la clasificación de Neves-Zincke (vs. II ó IV). El límite craneal subhepático o intrahepático equivale a los niveles II, IIIa y IIIb de la clasificación de la Universidad de Miami combinados. El límite craneal intrapericárdico o en la aurícula derecha equivale al nivel IV de la clasificación de Neves-Zincke.

Los resultados del análisis de regresión lineal tomando el grado de Clavien de las complicaciones postoperatorias como una variable ordinal identificó el mismo modelo de 4 variables para la predicción de una complicación, con una ligera variación en el orden de selección de las variables (Tabla 11): abordaje no-BT (P<.000001), status performance más pobre de acuerdo a la clasificación ECOG (P=.0005), limite craneal de la trombosis situado a nivel de la aurícula derecha (P=.0005), y estadio clínico T4 (P=.005). Si el propensity score calculado para la probabilidad de recibir un abordaje BT era retenido en primer lugar en el modelo de regresión lineal, era posible seleccionar el mismo modelo basado en éstas 4 variables.

Tabla 11. Resultados del análisis de regresión lineal por pasos para el grado de severidad de Clavien de complicaciones postoperatorias tomado como una variable ordinal y codificado como 0, 1, 2, y 3 para los grados 0 (N=169), 1 (N=14), 2 (N=137), y >=3 (N=70), respectivamente (N=390, sustituyendo la media por los valores perdidos) (Criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Nota: (√) Representa la selección en el modelo de regresión lineal

Variable basal ^{1,2}	Análisis Univariante	Análisis Multivariable	
	P-valor	P-valor	Coefficiente ± EE
Propensity score: abordaje BT ³	<.000001		
Abordaje BT	<.000001	(√)<.000001	-1.298±0.122
Edad en el momento de la intervención	.39		
Raza blanca	.04		
Etnia hispana	.01		
Sexo varón	.83		
Índice de masa corporal	.48		
Índice de comorbilidad de Charlson	<.000001		
ECOG status performance	.06	(√) .0005	0.223±0.063
Status físico ASA	.08		
Metástasis al debut	.004		
Diseminación ganglionar al debut	.05		
Afectación renal izquierda	.08		
Tamaño tumoral (cm)	.48		
Estadio clínico T3c ó	.00007		

T4			
Estadio clínico T4	.005	(√) .005	0.662±0.235
Límite craneal subhepático ⁴	.91		
Límite craneal subhepático o intrahepático ⁴	.01		
Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha ⁴	.001		
Límite craneal aurícula derecha	.00002	(√) .0005	0.482±0.137
Log {Nivel de albúmina sérica}	.01		
Log {Nivel de creatinina sérica}	.06		
Log {Pérdida sanguínea estimada, cc}	.003		
Número de unidades de sangre transfundidas	.72		
Grado histológico de Fuhrman	.96		
Histología de células claras	.04		
Fecha de la intervención	.02		
Volumen del centro	<.000001		
Incisión toracoabdominal	.002		
Abordaje toracoabdominal	<.000001		
Cualquier tipo de movilización hepática	.003		
Maniobra de Pringle	.003		
Bypass cardiopulmonar	<.000001		
Cavotomía	.0001		
Cavectomía	<.000001		
Cualquier tipo de	<.000001		

reconstrucción en VCI			
Adrenalectomía	.13		
Linfadenectomía ampliada	.04		

Abreviaturas: BT, Basado en Trasplante; VCI, Vena Cava Inferior.

¹Las 4 variables seleccionadas en el modelo de regresión lineal por pasos se definieron del siguiente modo: abordaje basado en trasplante (BT)={1 si abordaje BT, 0 cualquier otro abordaje}; ECOG Status Performance (variable ordinal); Estadio clínico T4={1 si estadio clínico T4, 0 cualquier otro estadio clínico}; y Límite craneal aurícula derecha={1 si el límite craneal de la trombosis se situaba en la aurícula derecha, 0 cualquier otro límite craneal}. El orden de selección de las variables fue el siguiente: abordaje-BT, ECOG status performance, límite craneal aurícula derecha, y estadio clínico T4.

²Nótese que en el test-F univariable (con 1 grado de libertad en el numerador y 388 grados de libertad en el denominador) para la variable abordaje-BT, el valor obtenido resultó de mayor significación estadística que el obtenido para las variables Propensity Score, Abordaje toracoabdominal, Bypass cardiopulmonar, Cavectomía y Cualquier reconstrucción sobre la VCI: 99.2 vs. 30.1, 32.9, 28.1, 43.5, y 63.5, respectivamente, y por tanto, fue seleccionado en primer lugar en el modelo logístico.

³Propensity Score para la probabilidad de recibir un abordaje quirúrgico basado en las maniobras procedentes de la cirugía del trasplante, en relación al modelo de 6 variables calculado que incluía la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y la tasa de transfusión intraoperatoria. Nótese, que si la variable Propensity Score se retenía en primer lugar en el modelo de regresión lineal, la selección de las 4 variables obtenida se mantenía inalterada.

⁴Nota: El límite craneal Subhepático es equivalente al nivel II de la Clasificación de Neves-Zincke (vs. III ó IV). El límite craneal subhepático ó intrahepático es equivalente a la combinación de los niveles de afectación II, IIIa y IIIb de la clasificación de la Universidad de Miami. El límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha es equivalente al nivel IV de la Clasificación de Neves-Zincke.

Además, de entre los 239 pacientes que no presentaron complicaciones postoperatorias (grado de Clavien 0) o que presentaron una complicación mayor (grado de Clavien ≥ 3), los resultados del análisis de regresión logística por pasos para la probabilidad de desarrollo de una complicación postoperatoria mayor, identificó el mismo modelo basado en las 4 variables (listadas en orden de selección): abordaje no-BT ($P < .000001$), status performance más pobre de acuerdo a la clasificación ECOG ($P = .0001$), límite craneal de la trombosis situado a nivel de la aurícula derecha ($P = .002$), y estadio clínico T4 ($P = .01$) (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados del análisis de regresión logística para la probabilidad de desarrollo de una complicación postoperatoria mayor (Grado ≥ 3) de la Clasificación de Clavien-Dindo (29.3% sobre el total 70/239) frente al no desarrollo (Grado de Clavien 0) de complicaciones postoperatorias (Criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Nota: (√) Representa la selección en el modelo logístico

Variable basal ^{1,2}	Análisis Univariable	Análisis multivariable	
	P-valor	P-valor	Coefficiente \pm EE
Propensity score: abordaje BT ³	.001		
Abordaje BT	<.000001	(√)<.000001	-2.891 \pm 0.571
Edad en el momento de la intervención	.37		
Raza blanca	.61		
Etnia hispana	.70		
Sexo varón	.95		

Índice de masa corporal	.29		
Índice de comorbilidad de Charlson	.000002		
ECOG status performance	.01	(√) .0001	0.800±0.219
Status físico ASA	.61		
Metástasis al debut	.04		
Diseminación ganglionar al debut	.04		
Afectación renal izquierda	.12		
Tamaño tumoral (cm)	.68		
Estadio clínico T3c ó T4	.00002		
Estadio clínico T4	.004	(√) .01	2.184±0.902
Límite craneal subhepático ⁴	.32		
Límite craneal subhepático o intrahepático ⁴	.002		
Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha ⁴	.0002		
Límite craneal aurícula derecha	.000006	(√) .002	1.201±0.400
Log {Nivel de albúmina sérica}	.003		
Log {Nivel de creatinina sérica}	.02		
Log {Pérdida sanguínea estimada, cc}	.06		
Número de unidades de sangre transfundidas	.63		
Grado histológico de Fuhrman	.51		
Histología de células claras	.11		

Fecha de la intervención	.04		
Volumen del centro	<.000001		
Incisión toracoabdominal	.02		
Abordaje toracoabdominal	.000002		
Cualquier tipo de movilización hepática	.45		
Maniobra de Pringle	.45		
Bypass cardiopulmonar	<.000001		
Cavotomía	.0002		
Cavectomía	.00001		
Cualquier tipo de reconstrucción en VCI	<.000001		
Adrenalectomía	.21		
Linfadenectomía ampliada	.18		

Abreviaturas: BT, Basado en Trasplante; VCI, Vena Cava Inferior.

¹Las 4 variables seleccionadas en el modelo de regresión se definieron del siguiente modo: Abordaje-BT={1 si abordaje quirúrgico basado en maniobras procedentes de la cirugía de trasplante, 0 cualquier otro abordaje}; ECOG Status Performance (variable ordinal); Estadio clínico T4={1 si el estadio clínico era T4, 0 cualquier otro estadio clínico}; y Límite craneal aurícula derecha={1 si el límite craneal de la trombosis se situaba en la aurícula derecha, 0 cualquier otro nivel de afectación}. El orden de selección de las variables en el modelo fue el siguiente: Abordaje-BT, ECOG Status Performance, Límite craneal aurícula derecha, y Estadio clínico T4.

²Nótese que la puntuación univariante del test obtenida para la variable Abordaje-BT resultó más significativa que la obtenida para las variables Bypass cardiopulmonar y Cualquier Reconstrucción sobre la VCI: 29.8 vs. 25.9 y 28.0, respectivamente, y por tanto fue seleccionada en primer lugar en el modelo logístico.

³Propensity Score para la probabilidad de recibir un abordaje basado en maniobras procedentes de trasplante (Abordaje-BT) en relación al modelo de 6 variables calculado previamente, que incluía la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y la tasa de transfusión intraoperatoria. Nótese que si la variable Propensity score para abordaje-BT era retenida en primer lugar en el modelo logístico, podía seleccionarse el mismo modelo de 4 variables de manera inalterada.

⁴Nota: El Límite Craneal Subhepático es equivalente al nivel II de la Clasificación de Neves-Zincke (vs. III ó IV). El límite craneal subhepático ó intrahepático es equivalente a una combinación de los niveles II, IIIa y IIIb de la Clasificación de la Universidad de Miami. El Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecho es equivalente al nivel IV de la Clasificación de Neves-Zincke.

Los porcentajes observados para los pacientes que desarrollan una complicación postoperatoria (grado de Clavien 1-5) y una complicación postoperatoria mayor (grado de Clavien 3-5) estratificados en función de versiones categorizadas de las 4 variables predictivas incluidas en los modelos de regresión, estadio clínico T (3b-3c vs. 4), límite craneal de la trombosis tumoral (todos los demás vs. aurícula derecha), status performance de acuerdo a la clasificación ECOG (0-1 vs. 2-4), y abordaje quirúrgico (no-BT vs. BT) se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Porcentaje observado de pacientes que desarrollan una complicación postoperatoria (Clavien 1-5) y una complicación mayor (Clavien ≥ 3) estratificados en función del estadio clínico T (3b-3c vs. 4), el límite craneal de la trombosis (aurícula derecha vs. todos los demás), status performance de acuerdo a la clasificación ECOG (0-1 vs. 2-4), y el abordaje quirúrgico (no-BT vs. BT).

Estadio clínico T	Límite craneal	Status ECOG	Abordaje quirúrgico	% de pacientes que desarrolla una complicación (grado de Clavien 1-5)	% de pacientes que desarrolla una complicación mayor (grado de Clavien ≥ 3)
3b-3c	Cualquier otro	0-1	No-BT	64.2% (124/193)	16.6% (32/193)
3b-3c	Cualquier otro	0-1	BT	4.4% (3/68)	1.5% (1/68)
3b-3c	Cualquier otro	2-4	No-BT	83.9% (26/31)	29.0% (9/31)
3b-3c	Cualquier otro	2-4	BT	15.4% (2/13)	7.7% (1/13)
3b-3c	Aurícula derecha	0-1	No-BT	78.7% (37/47)	27.7% (13/47)
3b-3c	Aurícula derecha	0-1	BT	0.0% (0/0)	0.0% (0/0)
3b-3c	Aurícula derecha	2-4	No-BT	83.3% (5/6)	50.0% (3/6)
3b-3c	Aurícula derecha	2-4	BT	58.3% (7/12)	33.3% (4/12)
4	Cualquier otro	0-1	No-BT	100.0% (9/9)	22.2% (2/9)
4	Cualquier otro	0-1	BT	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)
4	Cualquier otro	2-4	No-BT	100.0% (2/2)	0.0% (0/2)
4	Cualquier otro	2-4	BT	66.7% (2/3)	33.0% (1/3)
4	Aurícula derecha	0-1	No-BT	66.7% (2/3)	66.7% (2/3)
4	Aurícula derecha	0-1	BT	0.0% (0/0)	0.0% (0/0)
4	Aurícula derecha	2-4	No-BT	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)
4	Aurícula derecha	2-4	BT	100.0% (1/1)	100.0% (1/1)

En esta tabla, es posible comprobar el efecto diferencial tan dramático existente entre las dos modalidades de tratamiento quirúrgico (no-BT y BT) en relación al desarrollo de complicaciones de cualquier grado y complicaciones mayores. De hecho, entre los pacientes que presentaban entre sus características basales un estadio T 3b-3c y no evidencia de afectación de la aurícula derecha por el límite craneal de la trombosis, los porcentajes de desarrollo: i) de una complicación postoperatoria cualquiera entre ambos grupos de tratamiento (no-BT vs BT) fue

del 64.2% (124/193) vs. 4.4% (3/68) para un status performance ECOG de 0-1, y del 83.9% (26/31) vs. 15.4% (2/13) para un status performance ECOG de 2-4; y ii) de una complicación mayor entre los dos grupos de tratamiento (no-BT vs BT) fue del 16.6% (124/193) vs. 1.5% (1/68) para el status performance ECOG de 0-1, y del 29.0% (9/31) vs. 7.7% (1/13) para un status performance ECOG Status de 2-4.

5.3. Riesgo de muerte en relación al desarrollo de una complicación postoperatoria letal

Por otra parte, el análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte en relación a una complicación postoperatoria letal (grado de Clavien 5), identificó dos predictores significativos de incremento del riesgo. Dichos predictores se muestran en la Tabla 14 y fueron (listados en orden de selección de acuerdo a la magnitud de su significación estadística): el empleo de BPCP durante el desarrollo de la intervención (P=.0003), y un Log {nivel de Cr sérica preoperatoria} más elevado (P=.0006).

Es preciso destacar, que aunque 19 de los 20 pacientes que fallecieron en relación a una complicación postoperatoria (grado de Clavien 5) en esta serie, lo hicieron en el periodo incluido en los 30 días que transcurrieron tras la intervención, uno de los pacientes falleció en el 39 día postoperatorio, también en relación a una complicación postoperatoria desarrollada durante el primer mes tras la intervención, y por este motivo también se incluyó en éste subgrupo durante la realización del análisis.

Tabla 14. Resultados del análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte relacionado con una complicación postoperatoria letal (Grado de Clavien 5) (5.1% sobre el total de complicaciones, 20/390) (Criterio de Selección para el Error de Tipo I: 0.01)

Nota: (√) Representa la selección en el modelo de Cox

Variable basal ^{1,2}	Análisis Univariable	Análisis Multivariable	
	P-valor	P-valor	Coefficiente ± EE
Propensity score: abordaje BT ³	.56		
Abordaje BT	.29		
Edad en el momento de la intervención	.42		
Raza blanca	.08		
Etnia hispana	.06		
Sexo varón	.60		
Índice de masa corporal	.14		
Índice de comorbilidad de Charlson	.03		
ECOG status	.009		

performance			
Status físico ASA	.16		
Metástasis al debut	.40		
Diseminación ganglionar al debut	.27		
Afectación renal izquierda	.07		
Tamaño tumoral (cm)	.72		
Estadio clínico T3c ó T4	.006		
Estadio clínico T4	.98		
Límite craneal subhepático ⁴	.02		
Límite craneal subhepático o intrahepático ⁴	.005		
Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha ⁴	.0002		
Límite craneal aurícula derecha	.001		
Log {Nivel de albúmina sérica}	.07		
Log {Nivel de creatinina sérica}	.0003	(√) .0006	1.264±0.371
Log {Pérdida sanguínea estimada, cc}	.31		
Número de unidades de sangre transfundidas	.86		
Grado histológico de Fuhrman	.38		
Histología de células claras	.56		
Fecha de la intervención	.57		
Volumen del centro	.58		
Incisión toracoabdominal	.29		

Abordaje toracoabdominal	.008		
Cualquier tipo de movilización hepática	.78		
Maniobra de Pringle	.66		
Bypass cardiopulmonar	.0002	(√) .0003	1.487±0.450
Cavotomía	.07		
Cavectomía	.72		
Cualquier tipo de reconstrucción sobre la VCI	.15		
Adrenalectomía	.46		
Linfadenectomía ampliada	.18		

Abreviaturas: BT, Basado en Trasplante; VCI, Vena Cava Inferior.

¹Las dos variables seleccionadas en el modelo de Cox por pasos se definieron del siguiente modo: Bypass cardiopulmonar={1 si se realizó bypass cardiopulmonar, 0 cualquier otro método}; y Log {Nivel de Cr sérica preoperatoria} (variable continua). El orden de selección de las variables en el modelo fue el siguiente: bypass cardiopulmonar y Log {Nivel de Cr sérica}.

²Nótese que la puntuación obtenida en la prueba univariable para la variable Bypass Cardiopulmonar resultó ligeramente más significativa que el Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha: 14.0 vs. 13.9, y por tanto, fue esta la variable seleccionada en primer lugar en el modelo. Además, si la variable Log {Nivel de creatinina sérica} se retenía como primera variable seleccionada en el modelo, la puntuación obtenida para la inclusión de la variable Bypass cardiopulmonar (P=.0003) resultaba claramente más significativa que la obtenida para la variable Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha (P=.01).

³Propensity Score calculado para la probabilidad de recibir un abordaje basado en las maniobras precedentes de la cirugía del trasplante (abordaje-BT) en relación al modelo de 6 variables que incluía la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y la tasa de transfusión intraoperatoria.

⁴Nota: El Límite craneal subhepático es equivalente al nivel de afectación II de la clasificación de Neves-Zincke (vs. III ó IV). El Límite craneal subhepático o intrahepático es equivalente a una combinación de los niveles II, IIIa, y IIIb de la clasificación de la Universidad de Miami. El Límite craneal intrapericárdico ó aurícula derecha es equivalente al nivel IV de la clasificación de Neves-Zincke.

También, es preciso destacar, que el tipo de tratamiento quirúrgico empleado durante la intervención (no-BT vs BT) no parece asociado, en base a los resultados obtenidos en éste estudio, con el riesgo de muerte vinculado al desarrollo de una complicación letal (P=.29). Por el contrario, la insuficiencia renal preoperatoria (identificada indirectamente mediante la determinación de creatinina sérica) y el uso de maniobras de circulación extracorpórea (BPCP) parecen presentar un efecto facilitador, incrementando el riesgo de desarrollo de complicaciones potencialmente letales y por tanto el riesgo de muerte relacionado con el desarrollo de complicaciones postoperatorias.

En la Tabla 15, se muestran los porcentajes de pacientes fallecidos como consecuencia del desarrollo de una complicación postoperatoria letal (grado de Clavien 5) estratificados en función de las variables predictivas identificadas mediante el análisis de regresión de Cox previamente mencionadas.

Tabla 15. Porcentaje de pacientes fallecidos como consecuencia de una complicación postoperatoria letal (Grado de Clavien=5). Resultados estratificados en función del empleo de Bypass cardiopulmonar (Sí/No) durante la intervención y Nivel preoperatorio de creatinina sérica (<2.0, 2.0-2.49, y \geq 2.5 mg/dL).¹

Empleo de bypass cardiopulmonar en la intervención	Nivel preoperatorio de Cr sérica	% de pacientes fallecidos como consecuencia de una complicación postoperatoria
No	<2.0	2.1% (6/280)
No	2.0-2.49	5.9% (1/17)
No	\geq 2.5	28.6% (2/7)
Sí	<2.0	11.8% (9/76)
Sí	2.0-2.49	16.7% (1/6)
Sí	\geq 2.5	25.0% (1/4)

Abreviaturas: Cr, Creatinina.

¹Nota: De la totalidad de pacientes con nivel de Cr preoperatorio <2.5 mg/dL, el porcentaje de pacientes fallecidos como causa de una complicación postoperatoria fue de 2.4% (7/297) vs. 12.4% (10/82) para empleo de bypass cardiopulmonar = No vs. Sí, respectivamente (P=.0001).

Ésta tabla muestra la fortaleza del efecto pronóstico de cada una de las variables identificadas por el análisis. De hecho, para pacientes con niveles de creatinina sérica <2.5 mg/dL el porcentaje de fallecimientos en relación a una complicación postoperatoria letal fue del 2.4% (7/297) frente al 12.2% (10/82) observado entre aquellos que no recibieron BPCP y aquellos que sí lo recibieron durante el transcurso de la intervención (P=.0001).

5.4. Riesgo de muerte vinculado a la progresión del proceso oncológico de base y otras causas

En relación al riesgo de muerte por progresión del proceso oncológico de base (CCR), el análisis de regresión de Cox por pasos identificó 4 predictores multivariable favorecedores de un incremento del riesgo (listados en orden de selección de acuerdo a la magnitud de su significación estadística): presencia de metastasis al debut (P<.000001), subtipo histológico convencional o de células claras (P=.00001), diseminación ganglionar en el momento del diagnóstico (P=.0004), y límite cranial de la trombosis distal al borde hepático superior (P=.0006).

Tabla 16. Resultados del análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte en relación a progresión del proceso oncológico de base (CCR) (41.3% del total, 161/390) (Criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Nota: (√) Representa la selección en el modelo de Cox.

Variable basal ^{1,2}	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	P-valor		P-valor	Coficiente+EE
Propensity score: abordaje BT ³	.97			
Abordaje BT	.79			
Edad en el momento de la intervención	.56			
Raza Blanca	.18			
Etnia hispana	.12			
Sexo varón	.11			
Índice de masa corporal	.75			
Índice de comorbilidad de Charlson	.0002			
ICC, excluyendo la puntuación debida a la enfermedad (CCR)	.32			
Status performance de acuerdo a la clasificación ECOG	.93			
Status físico de acuerdo a la clasificación ASA	.74			
Metástasis al debut	<.000001	(√) <.000001		1.185±0.169
Diseminación ganglionar en el momento del diagnóstico	<.000001	(√) .0004		0.615±0.174
Afectación de la unidad renal izquierda	.23			
Tamaño tumoral (cm)	.17			
Estadio clínico T3 ó T4	.06			
Estadio clínico T4	.44			
Límite craneal infrahepático ⁴	.02			
Límite craneal infrahepático o intrahepático ⁴	.008	(√) .0006		-0.569±0.169
Límite craneal intrapericárdico o aurícula derecha ⁴	.12			
Límite craneal aurícula derecha	.36			
Log {Nivel de albúmina sérica}	.007			
Log {Nivel de creatinina sérica}	.31			
Log {Pérdida sanguínea intraoperatoria}	.42			

estimada, cc}			
Número de concentrados de hematíes transfundidos	.71		
Grado histológico de Fuhrman	.02		
Subtipo histológico de células claras	.00002	(√) .00001	-0.849+0.198
Fecha de la intervención	.96		
Volumen del centro	.82		
Incisión toracoabdominal	.94		
Abordaje toracoabdominal	.02		
Cualquier movilización hepática	.03		
Maniobra de Pringle	.23		
Bypass cardiopulmonar	.004		
Cavotomía	.85		
Cavectomía	.65		
Cualquier reconstrucción sobre la VCI	.55		
Adrenalectomía	.14		
Dissección ganglionar extendida	.04		

Abreviaturas: BT, basado en trasplante; ICC, índice de comorbilidad de Charlson; VCI, vena cava inferior.

¹Las 4 variables seleccionadas en el modelo de Cox por pasos se encuentran definidas del siguiente modo: Metástasis al debut = {1 si metástasis presentes en el momento del diagnóstico, 0 no evidencia de metástasis en el momento del diagnóstico}; Subtipo histológico de células claras = {1 si variante histológica del espécimen de nefrectomía era de célula clara, 0 cualquier otra variante histológica en el espécimen de nefrectomía}; Diseminación linfática en el momento del diagnóstico = {1 si se evidenciaba crecimiento ganglionar sospechoso de diseminación, 0 no se evidencia crecimiento ganglionar sospechoso en la prueba de imagen diagnóstica en el momento del diagnóstico}; Límite craneal de la trombosis intrahepática o intrahepática = {1 si el límite craneal de la trombosis tumoral se encontraba distal al borde hepático inferior o retrohepático, 0 cualquier otro límite craneal de la trombosis}. El orden de selección fue el siguiente: metástasis al debut, subtipo histológico de células claras, diseminación linfática en el momento del diagnóstico, y límite craneal de la trombosis distal al borde hepático inferior o retrohepático.

²Nótese que la puntuación obtenida por la variable metástasis al debut en el análisis univariable, fue más significativa que la obtenida por la variable diseminación ganglionar al diagnóstico (49.1 vs. 27.2).

³Propensity Score para el tratamiento quirúrgico basado en maniobras procedentes del trasplante (BT), basado en el modelo de 6 variables que las variables intermedias de resultados: pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y tasa de transfusión intraoperatoria.

⁴Nota: El límite craneal infrahepático es equivalente al nivel II de la clasificación de Neves-Zincke (vs III ó IV). Los niveles subhepático o intrahepático son equivalente a la combinación de los niveles II, IIIa y IIIb de la clasificación proporcionada por la Universidad de Miami. Cranial Limit equivalent to N-Z Classification II (vs. III or IV). Los niveles intrapericárdico o aurícula derecha son equivalentes al nivel IV de la clasificación de Neves-Zincke.

Lógicamente, como era de esperar, los cuatro predictores multivariable relacionados con el incremento del riesgo de muerte secundaria a progresión oncológica del carcinoma de células renales se encuentran entre las características propias de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La diseminación ganglionar de la enfermedad y la presencia de metástasis al debut abogan en favor de la presencia de enfermedad extendida al diagnóstico y, por tanto, no es extraño que estas dos variables determinen el curso pronóstico cancer-específico de la enfermedad. El subtipo histológico de células claras, por otra parte, se ha relacionado ampliamente con una reducción del riesgo de progresión y muerte por la enfermedad (coeficiente negativo y EE en el intervalo <1), si éste riesgo se compara con el de otras estirpes histológicas de peor pronóstico como la variante papilar tipo II. Por último, la presencia de

trombosis más distal debería comportar, de manera intuitiva, menor riesgo de muerte por enfermedad, si éste se compara con el riesgo proporcionado por los niveles de trombosis más proximales, tal como se extrae del análisis de regresión de Cox por pasos practicado.

Por último, la Tabla 17 recoge los resultados del análisis de regresión de Cox por pasos practicado para la identificación de los predictores de riesgo de muerte no relacionada con una complicación postoperatoria o con la progresión del proceso oncológico de base.

Tabla 17. Resultados del análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte relacionado con otras causas diferentes a complicación postoperatoria o progresión oncológica del CCR (9.2% del total, 36/390) (Criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Nota: (√) Representa la selección en el modelo de Cox.

Variable basal ¹	Análisis univariable	Análisis multivariable	
	P-valor	P-valor	Coficiente+EE
Propensity score: abordaje BT ²	.76		
Abordaje BT	.47		
Edad en el momento de la intervención	.06		
Raza Blanca	.008		
Etnia hispana	.16		
Sexo varón	.49		
Índice de masa corporal	.21		
Índice de comorbilidad de Charlson	.002		
ICC, excluyendo la puntuación debida a la enfermedad (CCR)	.0004	(√) .0004	0.144±0.042
Status performance de acuerdo a la clasificación ECOG	.17		
Status físico de acuerdo a la clasificación ASA	.52		
Metástasis al debut	.92		
Diseminación ganglionar en el momento del diagnóstico	.56		
Afectación de la unidad renal	.66		

izquierda			
Tamaño tumoral (cm)	.69		
Estadio clínico T3 ó T4	.87		
Estadio clínico T4	.01		
Límite craneal infrahepático ³	.20		
Límite craneal infrahepático o intrahepático ³	.26		
Límite craneal intrapericárdico o aurícula derecha ³	.07		
Límite cranial aurícula derecha	.16		
Log {Nivel de albúmina sérica}	.63		
Log {Nivel de creatinina sérica}	.02		
Log {Pérdida sanguínea intraoperatoria estimada, cc}	.33		
Número de concentrados de hematíes transfundidos	.21		
Grado histológico de Fuhrman	.11		
Subtipo histológico de células claras	.55		
Fecha de la intervención	.83		
Volumen del centro	.65		
Incisión toracoabdominal	.19		
Abordaje toracoabdominal	.29		
Cualquier movilización hepática	.41		
Maniobra de Pringle	.87		

Bypass cardiopulmonar	.99		
Cavotomía	.008		
Cavectomía	.34		
Cualquier reconstrucción sobre la VCI	.51		
Adrenalectomía	.46		
Dissección ganglionar extendida	.12		

Abreviaturas: BT, basado en trasplante; ICC, índice de comorbilidad de Charlson; VCI, vena cava inferior.

¹La única variable seleccionada en el modelo de regresión de Cox por pasos fue el índice de comorbilidad de Charlson modificado (excluyendo la puntuación relacionada con el proceso oncológico de base) tomado como una variable continua.

²Propensity Score para el abordaje BT (basado en el modelo de 6 variables que incluía las variables intermedias de resultados: pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y tasa de transfusión intraoperatoria).

³Nota: El límite cranial infrahepático es equivalente al nivel II de la clasificación de Neves-Zincke (vs III ó IV). Los niveles subhepático o intrahepático son equivalente a la combinación de los niveles II, IIIa y IIIb de la clasificación proporcionada por la Universidad de Miami. Cranial Limit BL is equivalent to N-Z Classification II (vs. III or IV). Los niveles intrapericárdico o aurícula derecha son equivalentes al nivel IV de la clasificación de Neves-Zincke.

La única variable identificada en el análisis de regresión de Cox por pasos como predictor de muerte por causas diferentes a complicación postoperatoria o progresión oncológica del proceso de base (CCR) fue el índice de comorbilidad de Charlson modificado, en el que la puntuación relativa al proceso oncológico de base se había excluido. Parece lógico que el grado y la severidad de las enfermedades que padecía el paciente antes del diagnóstico de CCR, determinen el riesgo de muerte por otras causas (no relacionado con la enfermedad o con la aparición de una complicación potencialmente letal).

V.DISCUSIÓN

Una forma específica de CCR localmente avanzado es el que se produce como consecuencia de la ocupación tumoral de la luz, y en algunos casos infiltración de la pared de la VCI. A esta entidad se la denomina comúnmente afectación venosa tumoral o simplemente trombo tumoral. Se ha estimado que esta entidad se presenta en el 4-10% de la totalidad de los casos de cáncer renal, y que entre el 10% y el 25% de los mismos presenta un crecimiento neoplásico que alcanza un nivel proximal a la situación del diafragma, afectando a la aurícula derecha o incluso, aunque menos frecuentemente, al ventrículo derecho (264), (265). Desde el punto de vista clínico, por tanto, el grado de afectación venosa, comporta una importante variabilidad, constituyendo, en muchas ocasiones, una causa de discapacidad significativa, y resultando a su libre evolución, potencialmente letal.

Aunque aún no se dispone de una estrategia de terapéutica ideal, las tasas de supervivencia observadas en candidatos quirúrgicos aceptables (hasta del 68% a 5 años en pacientes sin evidencia de metastasis sistémicas al diagnóstico) y la mejora significativa en la calidad de vida proporcionada por la extirpación del trombo tumoral en los pacientes sintomáticos (112), sirven de soporte a la nefrectomía radical y trombectomía tumoral como la piedra angular del tratamiento de esta entidad (133).

Sin embargo, debido a su complejidad técnica, la experiencia disponible en la literatura actual demuestra que la tasa y la gravedad de las complicaciones postoperatorias desarrolladas tras éste tipo de procedimientos se encuentra aún lejos de lo deseable (116) con cifras de hemorragia masiva, embolismo pulmonar intraoperatorio y muerte, que alcanzan el 7.5%, 3.4% y 7.2%, respectivamente (133),(176),(179), (265) (2).

Éste escenario ha condicionado la búsqueda de los mejores resultados quirúrgicos para este tipo de procedimientos, hecho que a su vez ha propiciado la aparición de numerosas innovaciones técnicas en este contexto (138), que como resultado, han diversificado el modo de llevar a cabo la intervención en términos de: (i) estrategias preoperatorias, (ii) abordaje quirúrgico y manejo intraoperatorio de la vena cava inferior y (iii) empleo de maniobras de circulación extracorpórea para obtener un control vascular adecuado (258), (259).

Aunque los factores con posible impacto sobre los resultados de esta intervención son numerosos, se ha estimado que las consideraciones relativas al aspecto puramente técnico son responsables de aproximadamente el 50% de la totalidad de las complicaciones desarrolladas tras el procedimiento, hecho que pone de manifiesto la importancia de la selección de la técnica quirúrgica más segura y eficaz para el tratamiento de estos pacientes (116).

Por todo ello, mediante técnicas de regresión multivariable, estadísticamente potenciadas (para evitar la identificación de asociaciones espúreas) y controladas frente a potenciales sesgos (mediante el empleo de técnicas de apareamiento basado en la obtención y el empleo de un índice de propensión), hemos tratado de identificar las variables, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas, que gobiernan, por un lado, la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (variable intermedia de resultados), y por otro, el desarrollo de complicaciones postoperatorias (variable principal de resultados) tras la realización de una nefrectomía radical con trombectomía tumoral en una muestra representativa de pacientes, haciendo especial hincapié en parámetros específicos como su gravedad o su capacidad para generar un daño potencial, incluyendo la muerte relacionada.

Al mismo tiempo, hemos tratado de demostrar la idoneidad del conjunto de maniobras quirúrgicas derivadas de la cirugía de la extracción e injerto de órganos sólidos para trasplante

(técnicas de trasplante), como método para la realización de éste tipo de procedimientos, basándonos en su mejor perfil comparativo de complicaciones postoperatorias frente a otras técnicas o maniobras empleadas con el mismo fin.

Por último, hemos identificado las variables que regulan la mortalidad por otras causas diferentes a una complicación postoperatoria en el CCR con afectación venosa tumoral, incluyendo la relacionada con la progresión del proceso oncológico de base.

Los predictores inéditos así obtenidos, servirán al menos a una triple función: (i) mejorar la cantidad y la calidad de la información proporcionada al paciente diagnosticado de ésta enfermedad, (ii) revisar y analizar los datos para poder evaluar adecuadamente el proceso actual de cuidados ofrecidos al paciente, y finalmente (iii) guiar e implementar iniciativas con la intención de mejorar en el futuro la calidad de los cuidados que empleamos en éste tipo de pacientes.

1. El consorcio de colaboración científica

A veces, las diferentes especialidades de la medicina experimentan cambios tan rápidos que su cuerpo de conocimiento acumulado en décadas previas sufre transformaciones sustanciales. De esta forma, todos los conceptos preasumidos en un momento puntual han de revisarse para poder adaptarse a la realidad proporcionada por la nueva evidencia. Por desgracia, este no parece ser el caso del CCR con afectación venosa tumoral, donde el progreso, aunque existente, puede considerarse discontinuo y especialmente lento (155). Quizá la relativa infrecuencia de esta entidad (266) sea responsable, al menos en parte, de que la investigación tanto clínica como biológica no se haya estimulado de forma suficiente, y que por tanto, el cuerpo de conocimiento actual de esta entidad pueda parecer anticuado e insuficiente.

La mayor parte de la evidencia disponible en la actualidad se encuentra mayoritariamente limitada a la experiencia de instituciones aisladas, que en muchas ocasiones adolece de datos estructurados, y que, habitualmente, proporciona información de escasa relevancia desde un punto de vista estadístico, hecho que dificulta enormemente la extrapolación de los resultados obtenidos.

Es posible, que algunas de las debilidades metodológicas, presentes actualmente en la literatura, y generadas por estos y otros motivos, pudiera reducirse simplemente mediante la inclusión de casuísticas de suficiente volumen (procedentes preferiblemente de diferentes centros con características también dispares), para de esta forma, poder analizar muestras representativas con las que tratar de asegurar unos resultados adecuadamente extrapolables. Tratar de paliar las limitaciones mencionadas fue el objetivo real de la creación del Consorcio de colaboración científica IRCC-VTC (Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium). Éste Consorcio fue diseñado específicamente para dar respuesta a todos aquellos puntos de debate actual relacionados con el CCR con afectación venosa tumoral, mediante la puesta en común de la experiencia más extensa disponible hasta la fecha en relación a esta forma particular de enfermedad (260).

2. Características de la población del estudio

2.1. Variables basales clínicas (no quirúrgicas)

Variables demográficas: Los pacientes incluidos en éste trabajo fueron mayoritariamente varones, de raza caucásica, situados en la edad media de la vida (en torno a la sexta década) (Tabla 4). Estos hallazgos son consonantes con los datos epidemiológicos relativos al CCR con afectación venosa tumoral proporcionados por el Surveillance, Epidemiology and End-Results program (SEER) del National Cancer Institute (NCI) que señalan un aumento en la prevalencia de este tipo de tumores en favor del varón (1.72:1) de raza caucásica (72% del total de pacientes estudiados), con un pico de incidencia localizado entre los 55 y los 75 años (edad media de 64 años), (267). Otras series de gran volumen (268), y los estudios poblacionales llevados a cabo en Canadá por Whitson et al.(264), y Estados Unidos por Toren et al. (recoge datos epidemiológicos procedentes de 18 bases de datos administrativas que representan al 26% de la población Norteamericana) (265), refrendan estos datos, con cifras de edad media que oscilan entre los 60-64 años, proporciones relativas varón/mujer de 1.66-1.98:1, y proporciones de sujetos de raza caucásica que alcanzan el 75% (Tabla 18).

Tabla 18. Principales características de las series actuales más representativas de la literatura científica que contemplan el estudio de las complicaciones postoperatorias en el contexto del CCR con trombo tumoral asociado.

Autor	Período	Nivel (*)	Nº de pacientes	Edad media (años)	Sexo (V/M %)	Lateralidad (D/I %)	Tamaño (cm)
Westesson KE, et al. (269)	1990-2012	II-IV	76	62	64/36	75/25	9.6 (7.2-12)
Patil MB, et al.(270)	1978-2012	III-IV	83	62 (25-81)	66.6/33.3	75.9/24.1	N/D
Abel E.J, et al (2)	2000-2012	III-IV	162	62.8 (54.7-71.2)	64.2/35.8	71/29	10.5 (8.5-14)
Toren P, et al (265)	1998-2008	I-IV	816	N/D	63.8/36.1	N/D	N/D
Casey RG, et al. (271)	2001-2012	II-IV	24	58 (33-78)	82/18	70/30	9.9 (4-20)
Domenik J, et al.(272)	1993-2010	IV	21	60 (35-74)	57.1/42.9	52/48	9.7 (3.5-18)
Ali ASM, et al (273)	1994-2010	I-IV	50	59 (24-80)	70/30	68/32	9.9 (2.3-23)
Vergho DC, et al (274)	1997-2010	I-IV	50	65 (47-85)	72/28	76/24	10.1 (5-17)
Spiess PE, et al (275)	1989-2010	I-IV	99	64±10.7	N/D	N/D	N/D
Hyams ES, et al. (276)	1999-2010	II-IV	17	61 (36-77)	82/18	82/18	12 (7.5-23)
Zastrow S, et al.(277)	1995-2008	I-IV	68	65±14	67.6/31.4	66/34	N/D
Hefland BT, et al. (278)	2002-2009	I-IV	22	62.1 (42-83)	59/41	N/D	9.8 (3-17)

Kaag MG, et al. (279)	1989-2009	II-IV	78	63 (55-70)	77/23	N/D	10.1 (3.5-20)
Ayyathurai R, et al. (179)	1997-2011	I-IV	129	63 (25-84)	54/46	64/36	10.6±4.3
Shuch B, et al. (280)	1983-2007	IV	63	60.6±12.1	68.9/38.1	N/D	9.8±3.7
Kulkarni JN, et al. (281)	1993-2003	I-IV	63	54.2 (23-92)	73/27	63.4/36.6	11.1 (5-17)
Klatte T, et al. (167)	1985-2006	I-IV	321	60.9±12.1	69/31	59/41	N/D
Rigaud J, et al. (172)	1991-2003	I-IV	40	64.3±10.5	62.5/37.5	72.5/27.5	N/D
Blute ML, et al. (69)	1970-2000	0-IV	540	N/D	N/D	N/D	N/D
Bastian P, et al. (282)	1994-2003	I-IV	27	63.5 (39-74)	66.6/33.4	N/D	N/D
Parekh D, et al. (283)	1998-2002	I-IV	49	61 (34-86)	69/31	61/39	10
Jibiki M, et al. (284)	1980-2001	I-IV	30	63 (23-77)	73.3/26.7	N/D	N/D
Gallucci M, et al. (285)	1995-2003	I-IV	15	65.9 (52-79)	66.7/33.3	N/D	N/D
Nguyen H, et al. (144)	1992-2012	III-IV	362	63	N/D	N/D	N/D

Aunque en nuestra serie, existe una ligera variación entre las frecuencias observadas y las esperables en relación a la proporción de sujetos de raza caucásica, es preciso tener en cuenta que nuestro estudio incluye una proporción importante de centros europeos, en los que la subpoblación de razas diferentes a la caucásica es inferior a la observada en Norteamérica. De cualquier modo, parece existir una correspondencia entre la raza y el status socio-económico, que podría justificar una facilidad de acceso a los recursos asistenciales a favor de la raza caucásica. De hecho, Whitson et al. (264) concluyeron que una vez corregida la frecuencia de aparición de estos tumores en función del status socio-económico, la raza caucásica parecía no presentar una tasa de prevalencia de CCR con afectación venosa tumoral más elevada que otras etnias o razas, y probablemente, el ascenso de las cifras evidenciado correspondería a una mayor facilidad de acceso a los recursos sanitarios en esta subpoblación.

Comorbilidad: Para evaluar adecuadamente la comorbilidad previa a la intervención presente en los pacientes de la muestra, se empleó el índice de comorbilidad de Charlson (ICC). La evaluación del riesgo quirúrgico en función de la situación física preoperatoria se realizó en base a la escala de riesgo quirúrgico proporcionada por la Asociación Americana de Anestesiología (escala ASA). Tanto el ICC como la Clasificación ASA se han empleado de forma variable para valorar el estado de comorbilidad de los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones (264), (265), (269). Es interesante destacar que en el estudio de Whitson et al. (264) se hace referencia a que tanto el índice de comorbilidad de Charlson como el score proporcionado por la clasificación ASA constituyen dos piezas fundamentales que condicionan una decisión proactiva hacia el tratamiento quirúrgico en estos pacientes. Además, el estudio

de Toren et al. (265) señala al índice de comorbilidad de Charlson como un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria (mortalidad en los 30 días que suceden a la intervención) para estos casos.

Además, se tuvo en cuenta el IMC, ya que, aunque constituye una medida indirecta, las cifras incrementadas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) de este parámetro se han relacionado con un incremento en el número y la gravedad de las complicaciones aparecidas tras la realización de una nefrectomía (286). Por otra parte, el grado de desnutrición pre-quirúrgico se valoró de forma indirecta mediante la determinación del nivel preoperatorio de albúmina sérica, considerando las cifras $\leq 3.5 \text{ mg/dL}$ señaladas en la literatura como un determinante de desnutrición con impacto potencial en la aparición de complicaciones postoperatorias (287), (288). De forma específica, se evaluó la presencia de insuficiencia renal preoperatoria en relación a los niveles séricos de creatinina, ya que la elevación de éste último parámetro también se ha relacionado de forma independiente con el desarrollo de complicaciones postoperatorias (289). Todos estos argumentos apoyan el empleo de estos indicadores en la valoración pre-quirúrgica de este tipo de pacientes, y justifican su aparición entre las variables basales no quirúrgicas analizadas.

Como era de esperar, los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron mayoritariamente un ICC leve o moderado, un riesgo intermedio en función de la clasificación ASA, un $\text{IMC} \leq 30 \text{ Kg/m}^2$, cifras de albúmina sérica $\geq 3.5 \text{ mg/dL}$, y niveles de creatinina basal $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ (Tabla 4), en consonancia directa con otros estudios disponibles en la literatura (264), (265), hechos que hacen a estos pacientes candidatos potenciales ante una eventual intervención. Lógicamente, un estado de comorbilidad y riesgo quirúrgico/anestésico bajos pueden condicionar la ecuación riesgo/beneficio y la decisión del especialista en favor del tratamiento quirúrgico. Parece lógico pensar también que cuanto mejor sea el estado preoperatorio (estado de comorbilidad, estado físico, biotipo o situación nutricional) del paciente, menor será el riesgo de aparición de complicaciones post-quirúrgicas, y por tanto, mayor el beneficio en términos de seguridad y calidad de vida del paciente tras la intervención, considerando el efecto terapéutico de la reducción de masa tumoral como una constante y como la única alternativa viable de tratamiento ante la situación planteada, y justificando la inclusión de estos parámetros como variables independientes a tener en cuenta durante el análisis cuando la variable principal de resultados es la aparición o el desarrollo de complicaciones postoperatorias.

Características del CCR: La mayor parte de las series recientes coincide en señalar que aunque la forma de presentación de la enfermedad es variable desde el punto de vista clínico, la aparición de síntomas es frecuente (259). Generalmente, se establece una categorización en función del tipo de síntomas que presenta el paciente, estableciendo tres categorías principales: pacientes completamente asintomáticos, pacientes sintomáticos a expensas de síntomas locales (dolor, masa palpable en flanco, hematuria, etc...) y pacientes con síntomas de carácter sistémico (síndrome constitucional o síntomas derivados de la aparición de cuadros paraneoplásicos o metástasis) (271), (2), (269), (279). Aunque ésta categorización es útil en la práctica, la mayor parte de los estudios previos emplean el status performance en función de diferentes escalas (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG ó Karnofsky) para caracterizar la situación del paciente desde el punto de funcional en la evaluación prequirúrgica, ya que estas escalas valoran al mismo tiempo la influencia que presenta la enfermedad oncológica estudiada en la aparición de síntomas y el deterioro funcional que éstos generan en el paciente (2), (269), (270), (275). Por otra parte, es lógico pensar, que la situación de deterioro propiciada por el proceso oncológico podría influir de forma significativa en el desarrollo de complicaciones postoperatorias, y que por tanto, esta variable debería tenerse en cuenta también durante el análisis.

En nuestro estudio se empleó la escala ECOG para la valoración oncológica-funcional de los pacientes incluidos de forma análoga a lo publicado por otros autores (271), (2), (269),(279). Observamos, que la totalidad de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentó puntuaciones ECOG inferiores a 2 puntos, lo que favorecería la consideración de estos pacientes como candidatos potenciales a cirugía. Este hecho también se encuentra en consonancia con los hallazgos referidos en la literatura más reciente, en los que las puntuaciones ECOG superiores a 2 puntos no supera el 10% de la muestra estudiada (271), (2), (269), (279). Además, es preciso tener en cuenta que en los estudios en los que las puntuaciones de ECOG son más elevadas, también lo son la presencia de síntomas y los niveles anatómicos de la trombosis de los pacientes estudiados (2).

El diagnóstico del paciente con CCR y extensión venosa tumoral se basa fundamentalmente en los hallazgos proporcionados por las pruebas de imagen diagnóstica (258). Aunque la ecografía permite realizar un diagnóstico rápido y en ausencia de radiación, la caracterización tanto de la masa como de la trombosis asociada, en la mayor parte de los casos, precisa de pruebas con mayor capacidad de discriminación (290). La imagen proporcionada por la ecografía se encuentra condicionada por el hábito del paciente, la experiencia del observador y la calidad del equipo empleado (258), (290). La discriminación relativa a la presencia de lesiones ocupantes de espacio a nivel intravascular es baja y la evaluación proporcionada por el modo Doppler subóptima para la caracterización de las relaciones anatómicas del segmento proximal de la trombosis (258), (290). Sin embargo, tanto la TC con administración de contraste intravenoso como la RM permiten una mejor discriminación de las relaciones anatómicas relativas a la extremidad proximal de la trombosis (258). Además, el desarrollo de las nuevas modalidades de TC-multidetector ha favorecido el empleo de esta modalidad terapéutica incluso frente a la RM, ya que el tiempo empleado por el radiólogo para el análisis de las imágenes (tiempo de radiólogo) y el tiempo empleado en la realización de la prueba (tiempo de máquina) son sustancialmente inferiores, en práctica equivalencia en términos de rendimiento diagnóstico (291).

Todos los pacientes de nuestra muestra recibieron al menos una de estas últimas pruebas de imagen para la caracterización pre-quirúrgica de la masa renal y la trombosis asociada, ya que estas características determinan el grado de extensión de la enfermedad de una forma precisa, al mismo tiempo que permiten anticipar el tipo de intervención a realizar en función de los hallazgos obtenidos. Tanto el grado de extensión de la enfermedad, como el nivel anatómico de la trombosis asociada, se han relacionado con la aparición o el desarrollo de complicaciones tras la realización de una nefrectomía con trombectomía (69),(167),(168), (292), por éste motivo, todas éstas variables también se consideraron necesarias antes de proceder a la realización del análisis.

Respecto a las características de la masa renal de los pacientes incluidos en ésta serie observadas en las pruebas de imagen preoperatoria, se observa una mayor tendencia a la aparición del tumor primario sobre el riñón derecho (70-80% vs. 20-30%), con un tamaño medio situado en el intervalo 10.5-11.5 cm. Ambos hallazgos se encuentran en consonancia con los datos aportados por las series revisadas (Tabla 18), en los que se observa una frecuencia relativa que oscila entre el 52-82% para el lado derecho y el 24.1-48% para el izquierdo, y un tamaño medio de 9.6-12 cm (rango: 2.3-23 cm) [(69),(144),(167),(172),(179), (265) (2), (269) (285).

La totalidad de las series revisadas emplean la clasificación TNM para la estadificación prequirúrgica de las lesiones, aunque es habitual que la trombosis, de forma diferencial, se clasifique en función del nivel anatómico que alcanza en el interior de la luz venosa, es decir, en función de las relaciones de su extremo más proximal con la situación de determinados elementos anatómicos que sirven como referencia para catalogar, desde el punto de vista práctico, la ocupación vascular (el borde inferior del hígado, el ostium de las venas hepáticas mayores, la situación del diafragma o el foramen inferior de la aurícula derecha). Aunque existen diferentes clasificaciones disponibles, la mayor parte de los autores prefiere la clasificación descrita por Neves y Zincke (127). En nuestro estudio, además de esta clasificación se empleó también una clasificación anatómica basada en un total de 5 categorías que consideraban los puntos anatómicos de referencia importantes para el desarrollo de la intervención (subhepático, intrahepático, suprahepático, intrapericárdico o aurícula derecha). Así mismo, se empleó la clasificación descrita por el grupo de Universidad de Miami para éste propósito en los casos en los que ésta información se encontraba disponible (131). Esta última clasificación permite identificar con mayor precisión el nivel anatómico de la extremidad proximal de la trombosis en los casos más proximales (III-IV), de cara a identificar y poder anticipar de una forma más adecuada la secuencia de maniobras quirúrgicas necesarias para resolver un caso determinado.

En nuestra muestra, todos los casos correspondieron a pacientes en estadio-T igual o superior a cT3b de la clasificación TNM 2009, ya que éste fue uno de los criterios de selección establecidos a priori. Aquellos casos en los que el extremo proximal de la trombosis se encontraba alojado de forma exclusiva en el interior de la vena renal afectada por la enfermedad o existía un mínimo compromiso de la VCI, fueron excluidos, interpretando que las características de la intervención, y por tanto, las complicaciones derivadas, no sería diferente a la observada en una serie de nefrectomía radical en casos de CCR sin afectación venosa.

De acuerdo a la clasificación proporcionada por Neves y Zincke (127), las trombosis de nivel 0 se encuentran confinadas de forma exclusiva a la vena renal ipsilateral a la lesión. Por el contrario las trombosis de nivel I presentan compromiso de la VCI. En estos casos el compromiso de la VCI es mínimo, estableciéndose un límite hasta la situación del extremo proximal del trombo que no debe superar los 2 cm desde el ostium de la vena renal. En ambos casos las maniobras precisas para la extracción de la trombosis son de menor entidad. En la inmensa mayoría de los casos de nivel 0 no es preciso realizar ninguna maniobra adicional a las necesarias para la realización de una nefrectomía radical reglada, ya que la colocación de un clamp de Satinsky a nivel del ostium de la vena renal suele ser suficiente para realizar la extracción del trombo en condiciones de seguridad. En la mayor parte de los casos de nivel I es posible movilizar el segmento proximal de la trombosis hacia el interior de la vena renal y proceder del mismo modo que en las trombosis de nivel 0. En los casos en los que la consistencia de la trombosis no permita este tipo de movilizaciones, suele ser preciso emplear un clamp de Satinsky de arco suficiente, o una combinación de clamps, que permite la exéresis del trombo con seguridad sin necesidad de interrumpir del flujo venoso a nivel de la VCI (132). Estas maniobras pueden considerarse de complejidad mínima y por tanto decidimos no incluir a este subgrupo de pacientes, ya que a pesar de incrementar el tamaño muestral, la cantidad y la calidad de las complicaciones post-quirúrgicas, y los efectos de la técnica sobre dichas complicaciones postoperatorias pudiera diluirse como resultado de una menor frecuencia de aparición en este subgrupo de pacientes.

Por el contrario, las variables presencia de extensión ganglionar (N1) y evidencia de metástasis sistémicas (M1), sí se tuvieron en cuenta también como variables independientes (estadios N y M de la clasificación TNM) durante la realización del análisis, ya que ambas se relacionan con

el grado de extensión de la enfermedad, y la literatura previa a sugerido una relación entre ambas y el desarrollo de complicaciones tras el procedimiento (69),(144) (167),(172),(179), (265), (2),(269), (285).

Aunque la frecuencia de la trombosis va disminuyendo en sentido proximal, la frecuencia relativa de presentación en función de su nivel anatómico es variable a lo largo de las series revisadas (Tabla 18) (69),(144),(167),(172),(179), (265), (2), (269) (285). Estas variaciones ponen de manifiesto diferencias estructurales en relación a los centros en los que se realiza la intervención, ya que en algunos casos, estos centros son referencia para este tipo de patología en un área de demarcación amplia y por tanto reciben la afluencia de casos más complejos procedentes de otros centros de menor entidad localizados en su ámbito de demarcación. Por éste motivo, es difícil hacer una comparación en éste sentido con lo publicado previamente. Muchos de los centros incluidos en el Consorcio son referencia para esta entidad y eso explicaría que el número de casos de nivel III sea similar al de nivel II, cuando este último debiera ser significativamente superior (Tabla 18) (69),(144),(167),(172),(179), (265) (2), (269) (285). Por éste motivo, y de cara a evitar sesgos potenciales, se decidió incluir también la variable volumen del centro como una variable independiente más a la hora de realizar el análisis.

Conforme a lo descrito en la introducción, cualquier subtipo histológico de CCR puede presentar afectación venosa tumoral (132). La distribución observada en nuestra serie se ajusta a lo publicado al respecto anteriormente, con una mayoría de casos (80-90%) clasificados como variante histológica de célula clara o convencional. El subtipo histológico de célula clara, además de ser el más prevalente de los asociados a masas renales sólidas, es también el que con mayor frecuencia asocia enfermedad venosa con independencia de la presencia de diferenciación sarcomatoide (293). Además, en relación al grado histológico de Führman, la serie se asemeja a otras previamente publicadas, con una predominancia de lesiones de alto grado histológico (III-IV).

Fecha de la intervención: Por último, se incluyó la variable independiente “fecha de la intervención” para el adecuado control de una potencial fuente de sesgos relacionada con el momento en el que se llevó a cabo la intervención, asumiendo diferencias significativas en el cuidado perioperatorio de los pacientes debidas a la mejora global ocurrida en todos los ámbitos de la medicina en función de la década considerada, como establece el trabajo publicado por Blute et al (69). Este grupo, en el año 2004, demostró un descenso en la aparición de complicaciones postoperatorias (13.4% vs. 8.1%; $p=0.06$) y en la mortalidad asociada al procedimiento (3.8% vs. 2.0%; $p=0.26$) si se consideraban de forma comparada los eventos ocurridos en dos décadas diferentes (80s vs. 90s). Blute et al.(69) postularon además, que las mencionadas diferencias se encontraban en relación con un manejo y cuidados postoperatorios diferentes entre ambas décadas, propiciado por una mejora generalizada en todos los ámbitos médicos relacionados con estos cuidados en función del momento considerado.

2.2. Variables basales quirúrgicas

Los rasgos diferenciales entre los grupos seleccionados se centran fundamentalmente en los aspectos técnicos empleados durante el desarrollo de la intervención, ya que fueron éstos rasgos los definidos a priori y los empleados para catalogar a los pacientes e incluirlos en los diferentes grupos de tratamiento (BT vs no-BT) (Tablas 3 y 5).

Incisión y abordaje: La incisión empleada más habitualmente en el grupo BT fue una incisión de Chevron trirradiada, en la que el grado de extensión hacia el hemiabdomen contralateral a la lesión se estableció en función de las características y la complejidad de cada caso y la preferencia del cirujano. La prolongación vertical, en estos casos, permitió continuar la incisión en sentido craneal, con una incisión de esternotomía media, en caso de necesidad de acceso al tórax. Por el contrario, las incisiones más frecuentemente empleadas en los pacientes del grupo no-BT fueron la vertical xifo-pubiana sobre la línea media y la incisión toracoabdominal, en cualquiera de sus variantes. En los casos en los que se consideró necesario, la incisión vertical sobre la línea media fue ampliada en sentido craneal y comunicada con una incisión de esternotomía media para acceso a la cavidad torácica. Es preciso mencionar así mismo, que el número de pacientes que requirió acceso a la cavidad torácica entre ambos grupos de tratamiento, resultó también estadísticamente significativo, hallazgo que no debe sorprender, ya que otra de las consideraciones establecida bajo el epígrafe “maniobras basadas en la cirugía del trasplante” es tratar de evitar el acceso al tórax salvo en casos de estricta necesidad.

Maniobras de movilización visceral: El empleo de maniobras de movilización visceral constituye probablemente uno de los rasgos diferenciales de mayor envergadura entre ambos grupos. En el grupo BT, se emplea con mayor frecuencia la movilización hepática tipo “piggy-back”, ya que proporciona un acceso magnificado a la totalidad del trayecto de la vena cava inferior frente a la movilización hepática clásica o convencional (tipo Langenbuch) preferida en los pacientes que conformaron el grupo control (no-BT). Al mismo tiempo, el control vascular proporcionado por la desinserción hepática completa a expensas de las VHMs, facilita en los casos de mayor complejidad (niveles III y IV de trombosis), el acceso exclusivamente abdominal, evitando, por tanto, la necesidad de acceso al tórax (140), (211).

Del mismo modo, la movilización del complejo visceral formado por el estómago, el bazo y el páncreas, descrito junto al resto de maniobras procedentes del trasplante, también se empleó de forma desigual entre ambos grupos. En los casos del grupo BT, se prefirió el abordaje a la arteria renal principal a través de un plano de clivaje posterior, mientras que el acceso preferido en los casos agrupados bajo el epígrafe no-BT fue el anterior (140), (211).

Manejo de la VCI/trombosis: En los aspectos relativos a las maniobras destinadas al manejo intraquirúrgico de la VCI también encontramos diferencias notables entre ambos grupos. En los pacientes del grupo BT, el acceso a la VCI para la extracción de la trombosis se realizó predominantemente a través de una cavotomía ampliada. Por el contrario, el acceso al interior de la vena cava en los casos de la cohorte control se realizó fundamentalmente a través de una cavotomía limitada. La explicación a este hecho se encuentra determinada fundamentalmente por el tipo de exposición del trayecto de la VCI durante la intervención. En el grupo BT, la movilización tipo “piggy-back” permite un acceso vascular a la VCI óptimo, que facilita la posibilidad de ampliar la cavotomía hasta la situación de la extremidad proximal de la trombosis y su extracción bajo condiciones de visión directa. Por el contrario, si la movilización hepática es limitada, la cavotomía debe ser menor, ya que un control vascular inadecuado puede presentar consecuencias devastadoras durante la intervención, sobre todo en relación con el incremento de la pérdida sanguínea.

La resección circunferencial o la interrupción completa del flujo a través de la VCI puede realizarse en condiciones de seguridad para el paciente en aquellos casos en los que se observa una obstrucción completa al flujo a través de la misma, o en los que la situación particular impide una adecuada extracción del trombo, por encontrarse este, íntimamente adherido a la pared vascular (143). En la mayor parte de los casos, la obstrucción completa al

flujo genera de forma secundaria una red de colaterales venosos que favorece el retorno e impide la disminución de la precarga en ausencia de flujo a través de la vena cava inferior. En muchos de estos casos, además, se observa la presencia de trombosis sanguínea asociada que aconseja la interrupción transitoria o permanente del flujo a este nivel (142), (294).

En el grupo BT se observa una mayor frecuencia de casos en los que se empleó reconstrucción venosa tras resección parcial o circunferencial de la pared de la vena cava inferior. Se observaron diferencias significativas en todas las modalidades de reconstrucción: injerto autólogo o empleo de prótesis vascular. Las últimas recomendaciones para la utilización de reconstrucción venosa tras la extracción de la trombosis se encuentran en relación con el diámetro remanente en la luz de la VCI (superior o inferior al 50% de la luz original) o con la necesidad de restablecimiento del flujo a través de este vaso en los casos de resección parcial y circunferencial, respectivamente (143). Algunos trabajos han puesto de manifiesto que la reconstrucción venosa no se encuentra exenta de complicaciones, sobre todo cuando para ello se emplean prótesis vasculares (143). La reconstrucción venosa tras la trombectomía puede considerarse uno de los factores con potencial impacto sobre el resultado y las complicaciones ocurridas tras la intervención, y por ello, también se incluyó en el análisis como una variable independiente más.

La intra-abdominalización de la aurícula derecha, la cavotomía en dos pasos y la maniobra "milking" persiguen, de igual modo, evitar el acceso al tórax cuando este no resulta imprescindible. Estas maniobras se realizaron de forma exclusiva en los pacientes del grupo BT.

Maniobras vasculares: Respecto a las maniobras vasculares empleadas durante la intervención, se establecieron un total de dos categorías: uso de la maniobra de Pringle (para el control del flujo circulatorio de entrada al hígado), y empleo de maniobras de circulación extracorpórea (bypass cardiopulmonar).

El empleo de maniobras de CEC en su modalidad de BPCP también resultó un rasgo diferencial entre ambos grupos. Algunas de las maniobras descritas en la literatura tratan de paliar el déficit de acceso al extremo proximal de la trombosis (tracción sostenida desde la extremidad inferior y extracción a través de una cavotomía limitada o el empleo de catéteres vasculares con balón para favorecer la extracción a través de una cavotomía mínima (270), (295). En todos estos casos la dificultad de acceso a la cava infrahepática y suprahepática-infradiaphragmática obliga a un control vascular sobre la VCI ubicado prácticamente a nivel de la cava intrapericárdica y por tanto, justifican la necesidad de acceso torácico, ya que la fragmentación accidental durante las maniobras de extracción puede dar lugar a una migración de fragmentos desprendidos de la trombosis hacia la circulación pulmonar (tromboembolismo pulmonar) si este control proximal no se encuentra garantizado (296). Por otro lado, en la mayor parte de las ocasiones, la interrupción de flujo a nivel de la situación intrapericárdica de la VCI genera una disminución abrupta de la precarga cardíaca no compensada por el aflujo a través del circuito hepático, y que en casos de obstrucción incompleta puede dar lugar a una situación de bajo gasto que impida una adecuada perfusión cardíaca. Por este motivo, la mayor parte de los grupos opta por instaurar maniobras de CEC para solventar la disminución de la precarga generado por el control vascular proximal (133).

3. Pérdida sanguínea estimada y tasa de transfusión intraoperatoria

La audacia de las técnicas quirúrgicas actuales ha permitido la resección de enfermedades neoplásicas que se consideraban, hasta no hace mucho tiempo, enfermedades irresecables. Una consecuencia inmediata de éste tipo de tratamientos tan agresivos, es el incremento del riesgo de sangrado, y por ende, de transfusión masiva de hemoderivados tras el procedimiento. La pérdida sanguínea aún constituye la más importante de las complicaciones intraoperatorias, y al mismo tiempo, por sí misma, se considera capaz de incrementar las tasas de morbi-mortalidad postoperatorias observadas, motivo por el cual continúa representando una preocupación de carácter mayor durante el transcurso de intervenciones complejas llevadas a cabo sobre la cavidad abdominal (297).

Las principales causas de pérdida sanguínea se han relacionado con factores relacionados con la técnica quirúrgica empleada, con la situación del paciente antes de proceder a la intervención, y con determinadas alteraciones de la hemostásis. Aunque la cirugía oncológica de tumores sólidos habitualmente se asocia a un estado de hipercoagulabilidad, el excesivo traumatismo del tejido, la hipotensión intraoperatoria, el reemplazamiento de volumen masivo, y la acidemia, pueden transformar éste estado, en una situación de coagulopatía dilucional asociada o no a hiperconsumo (297). Además, determinados tipos de intervención, y particularmente aquellos que implican la disección sobre estructuras como el hígado o los grandes vasos retroperitoneales, se asocian frecuentemente a pérdidas sanguíneas que habitualmente requieren transfusión de hemoderivados (p.e., el 52% de los pacientes incluidos en nuestra serie precisó una media de entre 3-6 unidades de concentrado de hematíes para reemplazamiento del volumen intravascular).

La pérdida sanguínea observada tras la realización de una nefrectomía radical con trombectomía asociada varía de forma ostensible en la literatura (Tabla 19) (69),(144),(167),(172),(179), (265) ,(269) (285), y depende fundamentalmente del estado preoperatorio del paciente (incluyendo el nivel anatómico de afectación por la trombosis y el grado de redistribución vascular en respuesta a la obstrucción de la vena cava inferior), y de factores puramente técnicos (133). Dos estudios observacionales demostraron un incremento en la pérdida sanguínea para aquellos pacientes con niveles anatómicos de trombosis III-IV, y en los que se habían empleado maniobras de circulación extracorpórea (bypass cardiopulmonar con o sin parada cardíaca en hipotermia profunda) (297). Sin embargo, el empleo de estrategias mejoradas de BPCP se ha relacionado con una disminución en el riesgo de coagulopatía y sangrado posterior (255), (285). Más recientemente, Sidana et al. (168), confirmaron el incremento paralelo entre la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y la presencia de trombosis de niveles más proximales, y Casey et al. (271), objetivaron necesidades de transfusión de hemoderivados crecientes a medida que el nivel de la trombosis progresaba en sentido proximal, cuando se empleaba el acceso al tórax a través de una esternotomía media, o cuando existía la necesidad de empleo de bypass cardiopulmonar.

Tabla 19. Variables quirúrgicas y estudio de las complicaciones postoperatorias de las series más representativas de la literatura actual.

Autor	Tiempo de cirugía (min)	Sangrado	Transfusión (unidades)	Incisión	Complicaciones global (%)	Complicaciones mayores (%)	Mortalidad 30 días (%)
Westesson KE, et al.(269)	360 (270-420)	2000 (1000-3250)	N/D	Ch, EM	37	7.8	6.6
Patil MB, et al.(270)	325 (180-831)	N/D	16.2 (0-79)	TA	54	19.5	9.2
Abel EJ, et al. (2)	N/D	N/D	N/D	LM, TA, Ch	N/D	34	10.5
Toren P, et al. (265)	N/D	N/D	N/D	N/D	78	N/D	7
Casey RG, et al.(271)	N/D	N/D	N/D	LM, EM	87.5	45.5	8.3
Domenik J, et al.(272)	362 ±56	350(150-3600)	N/D	EM	N/D	N/D	9.5
Ali ASM, et al. (273)	360 (150-600)	3500 (400-24000)	N/D	Ch, EM	48	8	4
Verghe DC, et al. (274)	264 (135-600)	N/D	N/D	LM, TA, EM	14	6	0
Spieß PE, et al. (275)	N/D	2754±2319.6	N/D	N/D	36.2	N/D	N/D
Hyams ES, et al.(276)	N/D	4000 (600-3800)	N/D	LM, Ch, TA, EM	42.3	6	6
Zastrow S, et al.(277)	255±97.5	N/D	4.3 (2-50)	LM, Ch, EM	82.4	8.8	0
Hefland BT, et al.(278)	547.9±138.5	3183.3±4758.1	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Kaag MG, et al.(279)	293 (226-370)	1300 (750-2500)	3 (2-7)	LM, Ch, TA, EM	43	18	6
Ayyathurai R, et al.(179)	N/D	500 (200-16000)	N/D	Ch, EM	10	4.7	2.3
Shuch B, et al.(280)	379.6±108.8	3885±4279	16.3±14	TA, EM	N/D	N/D	22
Kulkarni JN, et al.(281)	274.8	N/D	4.6	LM, EM	34	22	3.17
Klatte T, et al. (167)	246	1844	N/D	LM, Ch, TA, EM	22	N/D	N/D
Rigaud J, et al.(172)	N/D	N/D	7.3±4.9 (2-23)	N/D	47.5	N/D	7.5
Blute ML, et al. (69)	N/D	750 (50-7400)	2(0-35)	LM, Ch, TA, EM	N/D	8.1	3.8
Bastian P, et al.(282)	N/D	N/D	N/D	LM, Ch, TA, EM	N/D	33.3	7.4
Parekh D, et al.(283)	N/D	N/D	N/D	LM, Ch, TA, EM	22	6	8

Jibiki M, et al.(284)	N/D	4341 (614-12293)	N/D	N/D	N/D	36.6	3.3
Gallucci M, et al.(285)	N/D	463.3 (200-1100)	N/D	Ch	N/D	6.6	0
Nguyen H, et al. (144)	N/D	N/D	N/D	LM, Ch, TA, EM	52.6	25.9	8.4

LM: laparotomía media; Ch: incisión de Chevron, TA: incisión toraco-abdominal; EM: esternotomía media

No sorprende, por tanto, que los predictores significativos de la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada identificados en éste estudio incluyeran: i) la situación anatómica del extremo proximal de la trombosis (nivel de trombosis) a un nivel subhepático o retrohepático (condicionando una menor pérdida sanguínea); ii) el empleo de un abordaje quirúrgico basado en maniobras procedentes de la cirugía del trasplante (abordaje BT).

Como se ha constatado en las líneas precedentes, todos estos hallazgos se encuentran en consonancia con los datos previamente publicados por otros grupos. De hecho, en nuestro estudio, se observa un claro incremento del riesgo en la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (lógicamente asociado a un incremento paralelo del riesgo en las necesidades de transfusión de hemoderivados tanto intra- como postoperatoria) a medida que el extremo de la trombosis progresa en sentido proximal (particularmente plausible cuando el extremo proximal de la trombosis se sitúa a nivel intrapericárdico o intraatrial). Este mismo hecho, se pone de manifiesto con el empleo de la incisión de esternotomía media para acceso a la cavidad torácica o la utilización de BPCP, ambas maniobras potencialmente evitables con el uso de las técnicas derivadas de la cirugía del trasplante.

4. Complicaciones postoperatorias

En la literatura relativa a la oncología urológica, los estudios tradicionales se han centrado de forma casi exclusiva en los resultados oncológicos, de modo que todos ellos han sido estudiados de forma precisa. Actualmente, dado el interés creciente por la evaluación de resultados, se ha producido un incremento en el número de aportaciones científicas relativas a la medida de los resultados quirúrgicos obtenidos tras las intervenciones, no sólo en el ámbito oncológico, sino en otros ámbitos de la urología y otras especialidades quirúrgicas (116). Aunque las razones que han motivado el nacimiento de la “cultura de los cuidados quirúrgicos seguros” (safety surgical culture) son múltiples (determinación de las variables que rigen el comportamiento de las variaciones de resultados obtenidos en diferentes medios, evaluación de costes,...), quizá una de las razones de mayor peso sea la que corresponde a determinar si las estrategias empleadas en el tratamiento de nuestros pacientes se ajusta de una manera óptima al mejor de los estándares alcanzable, y por tanto, si dichas estrategias cumplen de forma objetiva las condiciones de seguridad y calidad de vida postoperatoria para el paciente, objetivos en los que se centran las expectativas más actuales.

Si centramos de forma exclusiva la atención en los resultados oncológicos obtenidos en el cuidado de los pacientes con CCR y trombo tumoral, la situación percibida resulta cuando menos desalentadora, ya que los resultados comparativos entre las series más recientes y los publicados por las series históricas son prácticamente superponibles (116), pudiendo caer “en el terrible reconocimiento de nuestra incapacidad para modificar el curso natural de la enfermedad” (155). En muchos casos, nuestra capacidad para percibir el cambio se encuentra condicionada por la elección de la variable de resultados empleada en la observación. En el

caso del CCR con afectación venosa tumoral es posible que la percepción del cambio se encuentre mermada por la elección inadecuada de la variable de resultados (resultados oncológicos vs. resultados quirúrgicos), ya que para determinar si el trabajo que realizamos se ajusta a los estándares óptimos de calidad sería conveniente emplear las variables de resultados quirúrgicos (116).

Históricamente, la medida de la calidad de los cuidados quirúrgicos se concentraba en la valoración objetiva de la morbilidad y mortalidad registradas en un periodo variable tras la intervención (habitualmente de 30 días). Con el incremento en la complejidad de los procesos quirúrgicos y la demanda creciente de información al respecto por parte de la sociedad, se han desarrollado sistemas de medida cada vez más sofisticados para determinar la calidad de la asistencia prestada (298). Estos sistemas están basados en la compilación de datos relativos al resultado de una determinada actividad a nivel individual para una determinada institución o sistema. Este tipo de medidas permite realizar comparaciones directas entre experiencias particulares y/o institucionales, aunque para tratar de disminuir el sesgo generado por la variabilidad en la recogida de la información existen escalas validadas destinadas a clasificar y uniformizar la información recopilada en condiciones adecuadas. Este es el motivo por el que empleamos la clasificación de Clavien-Dindo para clasificar nuestra variable principal de resultados (299).

4.1.Tasa de complicaciones globales, complicaciones mayores y mortalidad intrahospitalaria

Las complicaciones quirúrgicas ocurren más frecuentemente, son más frecuentemente prevenibles y sus consecuencias, por regla general, son más graves que las observadas para otros tipos de complicaciones en la asistencia médica. Por ello, constituyen un motivo de preocupación mayor en el área de los cuidados en salud, y un deber ético y profesional tratar de minimizar su incidencia (300). Aunque la cirugía radical en el contexto del CCR ha demostrado suficientemente su capacidad para el control de la enfermedad localizada en condiciones de seguridad para el paciente, con cifras de complicaciones decrecientes a lo largo de las cuatro últimas décadas (69), esta variable continúa representando una asignatura pendiente en los casos de CCR con afectación venosa tumoral (116), (133).

Las complicaciones en éste contexto son, por lo general, frecuentes, aunque se encuentran sujetas a una elevada variabilidad. La revisión de la literatura más reciente al respecto señala cifras de complicaciones postoperatorias que oscilan entre el 10%-87.5% (Tabla 19) (69),(144),(167), (172),(179), (265) (2), (269) (285). Algunas de estas series excluyen la transfusión de hemoderivados durante el periodo postoperatorio como causa de complicación, lo que hace que las cifras de complicaciones globales desciendan significativamente (275). La exclusión de esta variable en relación a las complicaciones esperadas representa un aspecto controvertido en la evaluación de resultados. Dicha exclusión se basa en la asunción de que por definición todo procedimiento que implique la apertura obligada de una cavidad vascular va a presentar cierto grado de pérdida sanguínea, y por tanto de transfusión obligada. Aunque la lógica preconiza que cifras inferiores de sangrado corresponden a menor número de complicaciones y por tanto mejor calidad asistencial, se encuentra aún por determinar si esta variable representa por sí misma un hándicap para la correcta reincorporación del paciente a su actividad basal pre-quirúrgica (258), (259).

Por otra parte, la mayor parte de estos estudios identifican las complicaciones mayores como la causa de morbilidad más relevante, estableciendo una correlación directa entre estas y el

tiempo de estancia media post-operatoria. Las complicaciones mayores comunicadas oscilan entre el 4.7%-45.5% (179), (271) y conllevan una mortalidad perioperatoria (in-hospital mortality) de entre el 0-10.5% (2) (274), (277). Además, las series que incluyen niveles anatómicos de trombosis más elevados presentan cifras de complicaciones mayores y mortalidad más elevada (2),(277).

Por último, en las series que contemplan de forma diferencial el resultado obtenido en los casos más complejos (niveles anatómicos de trombosis III y IV), son las complicaciones relacionadas con la utilización de maniobras de circulación CEC las comunicadas con mayor frecuencia. Este hecho pone de manifiesto los riesgos asumidos al emplear este tipo de procedimientos, que aunque en ocasiones constituyen una alternativa imprescindible, pueden evitarse en un elevado número de casos (211).

En nuestro estudio, las cifras de complicaciones obtenidas tras la intervención de forma global es elevado (56.7%). En la serie que nos ocupa, se incluyó la variable transfusión postoperatoria en el momento de la clasificación de las complicaciones tal como establece la clasificación de Clavien-Dindo en su categoría 2. La cifra de complicaciones mayores observadas tras el procedimiento ascendió al 29.3%, también en consonancia con lo recogido en la literatura científica disponible al respecto. Por último, la mortalidad perioperatoria (30 días tras la intervención) en nuestra serie se situó en el 5.1%, cifra también comprendida en el abanico que describe la evidencia previa.

Las complicaciones más frecuentemente observadas de acuerdo a los datos disponibles en nuestra serie fueron: complicaciones relacionadas con la incisión quirúrgica, fiebre postoperatoria, ileo adinámico, neumotórax, coagulopatía/coagulación intravascular diseminada, pancreatitis y tromboembolismo pulmonar (datos no incluidos). Es difícil establecer una comparación entre lo observado en nuestra serie (datos incompletos, ya que esta variable no se encontraba entre las originalmente dispuestas en la base de datos original del Consorcio IRCC-VTC) y lo encontrado en la literatura disponible, ya que el espectro de complicaciones observado es muy variado, aunque se mantienen, por regla general, el sangrado, el tromboembolismo pulmonar intra- y postoperatorio y el fallo multiorgánico, bien inducido por una coagulopatía por hiperconsumo, bien en relación a una situación de sepsis generalizada como las complicaciones más frecuentemente relacionadas con el fallecimiento de los pacientes a corto y medio plazo tras la intervención (69),(144),(167),(172),(179), (265) (2), (269) (285).

4.2. Predictores del riesgo de complicaciones

La cantidad y la complejidad de las maniobras requeridas para la exéresis de la trombosis en un caso determinado (incluyendo la necesidad de circulación extracorpórea), se incrementan de forma paralela con la progresión del extremo proximal de la trombosis en sentido craneal. Del mismo modo que para la probabilidad de sangrado intraoperatorio, puede establecerse una correlación de forma intuitiva entre la complejidad quirúrgica (vinculada a las características de la enfermedad oncológica), y el número y la gravedad de las complicaciones postoperatorias esperadas. De hecho, Blute et al. (69), describieron por primera vez la influencia de la situación anatómica de la extremidad proximal de la trombosis en el desarrollo de complicaciones tras la intervención, de forma, que estas se observaban significativamente elevadas para las localizaciones más proximales, y particularmente, cuando el extremo proximal de la trombosis se encontraba a nivel intraauricular. Posteriormente, otros trabajos, incluida la experiencia de dos series multi-institucionales de gran volumen han confirmado la correlación entre la situación

anatómica del extremo proximal de la trombosis y el desarrollo de complicaciones postoperatorias, tanto de forma global (cualquier complicación), como de complicaciones mayores (167),(168), (292), (144). De acuerdo a lo publicado en las series mencionadas, nuestro estudio también identificó al estadio-T correspondiente a T4, y al límite craneal de la trombosis situado en la aurícula derecha como predictores significativos del desarrollo de complicaciones, tanto de forma global (cualquier complicación), como de complicaciones mayores tras la realización de la nefrectomía radical con trombectomía asociada.

Por otra parte, el status performance de acuerdo a la clasificación proporcionada por la ECOG constituye una escala numérica empleada habitualmente para la caracterización de la calidad de vida en el paciente oncológico, en relación a su sintomatología y la capacidad para el desarrollo de actividades físicas diarias habituales y autocuidado (301). Este índice, se ha correlacionado con el pronóstico del paciente diagnosticado de CCR con afectación venosa tumoral, y por éste motivo, se ha empleado frecuentemente como criterio de inclusión en los ensayos clínicos realizados en éste contexto (292), (280), . Los pacientes con cifras de status performance ECOG más pobres, presentan limitaciones de su capacidad funcional, y tienden a presentar mayores dificultades a la hora de tolerar protocolos de tratamiento oncológico rigurosos. Es esperable, que estos pacientes presenten resultados menos favorables que aquellos pacientes con cifras de status performance ECOG normales, con independencia del tratamiento administrado. Tampoco es sorprendente, por tanto, que uno de los predictores significativos para el riesgo de desarrollo de complicaciones globales o mayores en nuestro estudio, fuera el valor de status performance de acuerdo a la clasificación proporcionada por la ECOG, o lo que es lo mismo, que cifras más pobres de status performance ECOG se correlacionan con el riesgo de desarrollar complicaciones en general y complicaciones mayores tras la realización del procedimiento. Éste hecho, estaría justificado por la limitación de la reserva funcional de los pacientes con mayor deterioro, y la expectativa de una recuperación funcional más dificultosa, lenta o tórpida tras el tratamiento quirúrgico administrado.

Sin duda el factor predictivo multivariable más importante para el desarrollo de cualquier complicación y de complicaciones mayores de los identificados en éste estudio sea el empleo de las maniobras basadas en la cirugía del trasplante para realizar la intervención, como se explica más adelante (véase apartado 6.6). Sin embargo, el empleo de maniobras de circulación extracorpórea (bypass cardiopulmonar) no se relacionó en nuestro estudio con un incremento del riesgo en el desarrollo de complicaciones, en consonancia con lo publicado recientemente por Nguyen et al. (144)

4.3. Mortalidad relacionada con el desarrollo de complicaciones postoperatorias

Los predictores significativos del riesgo de muerte en relación al desarrollo de una complicación potencialmente letal identificados en éste estudio incluyeron: el empleo de maniobras de circulación extracorpórea, particularmente de BPCP, y los niveles preoperatorios de creatinina sérica más elevados (condicionando un incremento en las tasas de muerte secundarias a una complicación postoperatoria). Estos hallazgos son también consonantes con la literatura previa (46) (47), (265).

El empleo del BPCP supuso un avance notable para la cirugía cardíaca durante su desarrollo y empleo rutinario en la década de los 70s. Este procedimiento auxiliar de circulación

extracorpórea, facilita el procedimiento quirúrgico manteniendo la postcarga cardíaca estable y evitando las fluctuaciones de tensión arterial sistólica y perfusión coronaria durante toda la intervención. Sin embargo, al mismo tiempo, puede generar una respuesta inflamatoria sistémica amplificada, pudiendo dar lugar al desarrollo de una disfunción multiorgánica que, en ocasiones, puede tener consecuencias devastadoras para el paciente. Aunque los estudios randomizados llevados a cabo no han podido determinar diferencias significativas en el contexto de la cirugía cardiotorácica entre aquellos procedimientos realizados con la ayuda de circulación extracorpórea y aquellos en los que ésta maniobra auxiliar no se emplea (procedimientos de revascularización cardíaca y bypass aorto-coronario), son varios los estudios retrospectivos que identifican una menor tasa de complicaciones intra- y postoperatorias cuando el BPCP no se emplea (116). De hecho, este tipo de maniobras auxiliares continúa evolucionando hacia la búsqueda de técnicas mejoradas que permitan minimizar la morbi-mortalidad vinculada al procedimiento. El uso de la perfusión cerebral anterógrada, los abordajes mínimamente invasivos, o el empleo de hipotermia moderada son tres de los avances más representativos en éste contexto (174).

Los nuevos procedimientos sin BPCP, también denominados procedimientos “off-pump”, por su parte, se han sumado al entusiasmo general provocado por éstas nuevas modalidades mejoradas de circulación extracorpórea. Sin embargo, en la mayor parte de los centros, la posibilidad de realizar procedimientos “off-pump” es dependiente, paradójicamente, de la disponibilidad de circulación extracorpórea en el propio centro. Por tanto, ambas técnicas (con y sin bypass) deben considerarse complementarias a día de hoy, y el avance de una de ellas, indefectiblemente, conducirá al de la otra, de modo que es probable que en un futuro, las indicaciones para la realización del procedimiento con BPCP sean más precisas de lo que ahora son, y la modalidad de BPCP empleado sea sustancialmente diferente a las clásicas, empleadas hoy de manera rutinaria.

Por otro lado, de la totalidad de condiciones de comorbilidad presentes en el paciente diagnosticado de CCR con afectación venosa tumoral, nuestro análisis multivariable de mortalidad precoz mostró también una correlación importante entre el nivel de creatinina sérica preoperatoria y el riesgo de muerte relacionado con una complicación, hecho que recalca el papel predictivo de ésta variable en consonancia con la literatura previa (289), (292), (302), y subraya la importancia de investigaciones futuras dirigidas a determinar el papel de su optimización preoperatoria. De hecho, en nuestro estudio, el exceso de mortalidad relacionado con una complicación postoperatoria entre aquellos pacientes en los que se empleó BPCP durante la intervención, fue de aproximadamente el 10% con cifras de creatinina basal inferiores a 2.5 mg/dL.

Por tanto, de acuerdo a los hallazgos de éste trabajo, parece sensato indicar la intervención en aquellos pacientes con adecuada función renal preoperatoria u optimizar las cifras de creatinina basal antes de la intervención en la medida de lo posible. Así mismo, sería de utilidad adecuar el empleo de circulación extracorpórea (aún en sus versiones mejoradas) y restringir su uso a los casos en los que ésta técnica resulte imprescindible, con la intención de limitar la tasa de muerte precoz (30 días tras la intervención) vinculada a la aparición y desarrollo de una complicación postoperatoria (174),(253), (255).

5. Mortalidad relacionada con la progresión oncológica de la enfermedad y otras causas

Los predictores multivariable de mortalidad relacionada con la progresión oncológica de la enfermedad identificados en éste estudio incluyeron la diseminación ganglionar de la enfermedad, la presencia de metástasis sistémicas, el nivel de trombosis proximal a la situación del borde hepático superior, y el subtipo histológico diferente al de células claras o convencional.

Todos éstos hallazgos se hayan en plena concordancia con la literatura disponible, y son similares a los ya identificados en otras cohortes de gran volumen (268), (292), incluido el Consorcio IRCC-VTC (166), (169). Por otra parte, el abordaje quirúrgico empleado en la intervención (no-BT vs. BT, no-BPCP vs. BPCP, etc.) no presentó ningún impacto en las tasas de mortalidad a medio y largo plazo. Además, observamos que la comorbilidad presente en el paciente antes de realizar la intervención, evaluado en función del score proporcionado por el Índice de comorbilidad de Charlson (corregido mediante la exclusión de la puntuación otorgada por la enfermedad objeto de estudio, en éste caso el CCR con afectación venosa), se correlacionaba exclusivamente con la mortalidad a medio-largo plazo relacionada con otras causas diferentes al proceso oncológico, hecho que tampoco debe sorprender de acuerdo a la literatura previa disponible (303).

En base a nuestros resultados, parece obvio afirmar que una eventual optimización de las características del CCR con afectación venosa podría mejorar la morbi-mortalidad a medio-largo plazo relacionada con el proceso oncológico de base. En éste sentido, algunos estudios han demostrado que el empleo de moléculas diana para el tratamiento de la enfermedad (inhibidores de tirosina kinasa) puede disminuir el tamaño del tumor primario y la presencia de metástasis tanto ganglionares como sistémicas, mejorando las probabilidades de una teórica resección completa. Sin embargo, aunque éste tipo de tratamientos ha demostrado representar un papel en el CCR avanzado y metastásico, aún el beneficio real para el paciente con afectación venosa se encuentra pendiente de establecer (304).

6. Idoneidad del empleo del abordaje quirúrgico basado en la cirugía procedente del trasplante de órganos sólidos

La valoración de las complicaciones obtenidas tras una determinada modalidad de tratamiento quirúrgico, permite adecuadamente evaluar que tratamiento se ajusta mejor al cuidado de los pacientes con CCR y afectación venosa tumoral. Por este motivo, nuestro estudio trató de determinar que variables inciden en la calidad de los cuidados proporcionados a nuestros pacientes a través de la medida de resultados quirúrgicos (morbi-mortalidad en condiciones estandarizadas durante el periodo comprendido en los 30 días transcurridos tras la intervención).

Desgraciadamente, el estado de comorbilidad del paciente previo a la intervención no puede ser modificado, del mismo modo que tampoco pueden ser modificadas, hasta la fecha, las características de la enfermedad que el paciente porta en el momento del diagnóstico. El estudio de los factores relacionados con la comorbilidad o las características de la enfermedad en relación a la aparición de efectos adversos tras la cirugía, únicamente permite establecer un riesgo teórico de aparición de estas complicaciones con la que ofrecer un mejor consejo a nuestros pacientes acerca de si deben o no enfrentarse al tratamiento quirúrgico (116), sin poder proporcionar un cambio en la expectativa de vida o en las condiciones en las que esta se afronta por parte del paciente tras la intervención. Por el contrario, cuando el aspecto estudiado

se centra en la evaluación de complicaciones en relación con las características del tratamiento administrado (evaluación de resultados vinculados al proceso) los resultados del análisis permiten determinar qué estrategias de tratamiento se adecuan mejor al óptimo de calidad posible en el cuidado de nuestros pacientes.

El análisis multivariable presentado en éste trabajo en relación al desarrollo de complicaciones postoperatorias tras la realización de nefrectomía radical y trombectomía tumoral en una gran serie de pacientes diagnosticados de CCR y afectación venosa tumoral de nivel anatómico II-IV de Neves-Zincke, resultó muy clarificador en los aspectos referentes al valor pronóstico de las variables basales, tanto no quirúrgicas como quirúrgicas, estudiadas. Sin embargo, el propósito más importante de éste trabajo fue comparar los abordajes BT y no BT para el tratamiento quirúrgico de ésta entidad.

Nuestros resultados muestran que, después de controlar el resto de predictores significativos, el abordaje basado en el uso de maniobras quirúrgicas procedentes de la cirugía de extracción e injerto de órganos para trasplante resultó claramente superior a la hora de limitar la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada y disminuir el número y la severidad de las complicaciones postoperatorias observadas tras el procedimiento. De hecho, para los pacientes con trombos de nivel subhepático, intrahepático o suprahepático ó superior, la pérdida sanguínea intraoperatoria estimada se redujo un 71%, 37%, y 27%, respectivamente, cuando se compararon los pacientes intervenidos mediante abordaje BT y no-BT incluidos en ésta serie.

Aún más llamativo resulta el hecho de que los pacientes con estadio-T 3b-3c de la clasificación TNM 2009, en los que no existía afectación venosa intraauricular, los porcentajes observados de: i) complicaciones postoperatorias globales (grados de Clavien 1-5) entre los grupos no-BT y BT fueron del 64.2% (124/193) vs. el 4.4% (3/68) para un status performance ECOG 0-1, y del 83.9% (26/31) vs. el 15.4% (2/13) para un status performance ECOG 2-4 (diferencias cercanas al 60%), y ii) complicaciones mayores (grados de Clavien 3-5) entre los grupos BT y no-BT fue del 16.6% (124/193) vs. el 1.5% (1/68) para un status performance ECOG 0-1, y del 29.0% (9/31) vs. 7.7% (1/13) para un status performance ECOG 2-4.

El efecto favorable del abordaje basado en maniobras procedentes del trasplante resultó estadísticamente muy significativo independientemente de la variable de resultados considerada: cualquier complicación postoperatoria, complicaciones postoperatorias de acuerdo a la clasificación de Clavien tomada como una variable ordinal, o complicaciones mayores (grados de Clavien 3-5). Además, éstos resultados permanecieron inalterados tras el control mediante propensity score, lo que indica que, efectivamente, el efecto beneficioso del abordaje basado en maniobras de trasplante no se encuentra en relación con un teórico sesgo en el que pudiera haberse incurrido durante la selección arbitraria de los candidatos incluidos en cada uno de los grupos de tratamiento.

El abordaje quirúrgico empleado, y particularmente la adhesión a un plan meticuloso de disección, se ha reconocido históricamente como un factor determinante a la hora de considerar la pérdida sanguínea intraoperatoria. De hecho, los factores puramente técnicos, pueden contribuir al 75-90% del sangrado producido durante la intervención, y generalmente se han relacionado con una hemostasia insuficiente (305). El abordaje BT se establece sobre la base de principios quirúrgicos básicos, entre los que se encuentran la sistematización técnica, la adecuada exposición, el control vascular completo, y la reducción del traumatismo tisular. La adhesión firme a estos principios puede proporcionar en el caso del abordaje BT cierta ventaja durante el procedimiento, conduciendo a un descenso en la pérdida sanguínea intraoperatoria

observada.

El empleo de una incisión trirradiada de Chevron y el empleo de un retractor específico (de los habitualmente empleados en la cirugía hepato-biliar y el trasplante hepático) logran mejorar la exposición en zonas donde el espacio disponible es puramente virtual (espacio suprahepático/infradiafragmático). Por otro lado, la desinserción hepática tipo "piggy-back" incrementa la exposición del trayecto de la vena cava inferior (particularmente a nivel retrohepático) y mejora las condiciones de visibilidad a nivel de la unidad renal derecha. Mediante la movilización del complejo visceral contenido en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, se obtiene acceso completo a la unidad renal izquierda, allí ubicada. Además, el abordaje a través de un plano de clivaje posterior a la arteria renal principal, facilitado por el empleo de las maniobras de Cattell-Braasch y Mattox (133), (211), permite afrontar las colaterales venosas resultantes de la obstrucción de la vena cava inferior por el trombo tumoral tras la interrupción del flujo vascular arterial, hecho que genera un importante grado de descompresión venosa a nivel de la masa renal y en sus inmediaciones y secundariamente un descenso del sangrado intraoperatorio. Por último, las diferentes maniobras vasculares y de manejo de la trombosis descritas bajo el epígrafe BT, proporcionan control circunferencial completo sobre todos los niveles de la VCI, facilitando que todo el proceso pueda llevarse a cabo en el interior de la cavidad abdominal (evitando, por tanto, la necesidad de acceso al tórax y el uso de BPCP en la mayor parte de los casos) y disminuyendo así, el riesgo de complicaciones durante la intervención (133), (140). Sin embargo, en base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, el empleo de un abordaje BT no parece influir en la mortalidad precoz (salvo por la disminución del uso de maniobras auxiliares como el BPCP), ó las cifras de mortalidad a medio-largo plazo relacionadas con el proceso oncológico de base.

7. Limitaciones del estudio

El presente estudio no se encuentra exento de limitaciones. Aunque el umbral de significación estadística se estableció en $P < .01$, y se controlaron adecuadamente todas las fuentes potenciales de sesgo, este estudio continúa manteniendo su naturaleza retrospectiva, y por tanto, la calidad de la evidencia proporcionada debe ser evaluada de acuerdo a éste hecho.

Aunque la determinación del grado de Clavien para las complicaciones postoperatorias observadas fue realizado a priori como un parámetro central para la medida de resultados, y, por tanto, se encontraba disponible en la totalidad de los registros de pacientes incluidos en ésta serie, la identificación de la/s causa/s exacta/s de cada una de las complicaciones observadas no formó parte del diseño original del estudio. Por éste motivo, no fue posible realizar un análisis multivariable dirigido a la/s causa/s de las complicaciones relacionadas con el procedimiento.

El grupo de pacientes intervenido mediante abordaje BT procede íntegramente de un único centro, y además, todos éstos pacientes fueron intervenidos por un único cirujano de gran volumen (lógicamente se trata de un centro de referencia para éste tipo de procesos). A pesar de que el volumen de casos del centro fue considerado como un predictor potencial en cada uno de los modelos multivariantes realizados en éste estudio, la determinación precisa en referencia a cada uno de los cirujanos participantes en ésta serie (incluido el volumen de casos/año y la experiencia individual proporcionada por su trayectoria) no fue posible. Por ello, a pesar de lo dramático de los resultados en favor de la realización de la intervención empleando las maniobras quirúrgicas procedentes de la cirugía del trasplante (abordaje BT), la extrapolación de nuestros resultados a otros cirujanos de diferente volumen anual y

experiencia debe realizarse con cautela.

Por último, se emplearon un gran número de maniobras en las intervenciones de los pacientes incluidos en la serie. Muchas de estas maniobras, fueron mayoritaria- o exclusivamente utilizadas en uno sólo de los dos grupos de tratamiento (no-BT ó BT). Por tanto, las causas/explicaciones exactas de por qué las maniobras incluidas en el abordaje BT proporcionaron una menor incidencia de complicaciones posquirúrgicas no pudo determinarse completamente en éste estudio.

VI.CONCLUSIONES

1.La secuencia de cuidados perioperatorios constituye actualmente una tarea multidisciplinar con implicaciones en la obtención de resultados. La complejidad proporcionada por la situación preoperatoria, en términos de estado de comorbilidad y características del proceso oncológico de base, continúan dictando el pronóstico y el curso postoperatorio de pacientes con CCR y afectación venosa tumoral.

2.Algunas características inherentes al paciente y su enfermedad de base, no pueden modificarse de manera preoperatoria. Sin embargo, su conocimiento, puede mejorar de forma ostensible e inmediata el grado y la calidad de la información proporcionada al paciente antes de proceder a la intervención quirúrgica, además de promover investigaciones futuras acerca del papel representado por su optimización preoperatoria. La optimización preoperatoria de los predictores potencialmente favorables ya presentes en el paciente en el momento del diagnóstico, requiere una evaluación de futuro muy detallada para primero confirmar, y después cuantificar, sus ventajas potenciales a la hora de afrontar una nefrectomía radical con trombectomía tumoral.

3.La evaluación de los resultados quirúrgicos obtenidos tras una intervención permite generar una base adecuada con la que determinar si el proceso de cuidados proporcionado al paciente es realmente el mejor que podemos ofrecer.

La cantidad y la gravedad de las complicaciones intra- y postoperatorias (incluyendo la mortalidad vinculada a dichas complicaciones) desarrolladas tras este tipo de intervenciones, se relaciona con factores puramente técnicos de la intervención (tipo de procedimiento y maniobras empleadas durante la misma).

La amplia variabilidad observada en las tasas de morbilidad y mortalidad relacionada con la nefrectomía radical asociada a trombectomía tumoral, se puede justificar, en parte, por la diversidad de modos de proceder diferentes para llevar a cabo la intervención, lo que traduce al mismo tiempo, la ausencia relativa de una solución quirúrgica óptima para estos pacientes. El cirujano, puede y debe mantener su capacidad de "innovación", mejorando su formación, empleando la investigación sistemática, e incorporando los avances tecnológicos disponibles para afrontar las dificultades técnicas y eventuales complicaciones, que en ocasiones resultan fatales.

4.La anticipación de las complicaciones operatorias y la adecuada preparación son cruciales para limitar sus consecuencias. Se demuestra por primera vez que el abordaje individualizado, empleando las maniobras quirúrgicas procedentes de la cirugía de la extracción e injerto de órganos sólidos para el trasplante, representa un avance, una estrategia que limita la morbilidad de la nefrectomía radical con trombectomía tumoral. Además, circunscribe el uso de circulación extracorpórea exclusivamente a aquellos casos en los que resulta imprescindible, motivo por el cual, también logra disminuir la tasa de mortalidad precoz (30 días tras la intervención) tras la misma, constituyendo una manera de proceder idónea en el tratamiento quirúrgico del CCR con afectación venosa tumoral.

**VII. VERSIÓN RESUMIDA EN INGLÉS
(ENGLISH SUMMARIZED VERSION)**

1. Introduction

Renal cell carcinoma (RCC) represents the third most frequent and most lethal genitourinary cancer, accounting for 2-3% of all malignant diseases in adults (306). This malignancy presents a unique proclivity for vascular involvement, extending into the inferior vena cava (IVC) and reaching into the right cardiac chambers in 4-10% and 1% of cases, respectively (264), (307), (308). Radical nephrectomy (RN) and tumor thrombectomy (TT) remain the only therapeutic strategy able to provide long-term freedom-from-disease, with patient survival as high as 65% at 5 years in acceptable candidates (113) (166), (115)168,(167), (279), (309), . However, due to its technical complexity, the incidence of postoperative complications (PCs) following RN and TT remains far from optimal, including in some cases massive hemorrhage (7.5%), pulmonary embolism (1.5-3.4%), and death (7.2%) (133),(176, 179), (271), (2)

Certain types of cancer surgery, particularly those involving the liver or major retroperitoneal vascular structures, are often associated with blood loss of a magnitude that requires transfusion. Intraoperative estimated blood loss (IEBL) following RN and TT depends on the level of vascular involvement, degree of venous redistribution in response to IVC occlusion, and possibly also on the types and sequences of surgical steps performed (133),(176).

As the tumor thrombus progresses in cranial direction, the number and complexity of maneuvers required for its removal, including the use of cardiopulmonary bypass (CPB), also increase. While the introduction of CPB sparked a monumental advance in cardiac surgery, bringing relative technical ease by preserving cardiac output during the intervention (252), {Chowdhury, 2007 #326}, CPB can also trigger systemic inflammatory responses of such magnitude that life-threatening multiorgan dysfunction can occur.

In recent years the use of an organ transplant-based (TB) approach in performing TT was introduced with the goal of reducing the incidence of both major and minor PCs (138),(140), (211), (310) (311). The TB approach is defined by a number of differential operative characteristics (138),(140), (211),(310), (311), including the use of a triradiate Chevron incision, a specific self-retaining retractor for exposure, a set of visceral mobilizations and vascular maneuvers, IVC and thrombus handling, and avoidance of thoracic access/extracorporeal circulation whenever possible.

Given the low prevalence of RCC involving the IVC, PC reporting has been limited to mostly small, single-center experiences containing scarce multivariable information, not readily generalizable, and statistically under-powered (42), (258), (259). In an attempt to provide a more comprehensive assessment of potential predictors of PCs following RN and TT, the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC) was established (260). Two of its specific aims included: i) to identify in a multivariable fashion the most important baseline (non-surgical and surgical) predictors of PCs (as well as longer-term survival) following RN and TT in a large cohort of patients, and ii) to ascertain which set of surgical techniques provide the best early outcomes (i.e., lowest PC rates), with a particular focus on comparing the TB vs. non-TB approaches. Results of an observational study using IRCC-VTC data to address these specific aims are presented here.

2. Materials and methods

2.1. Design, Setting, and Participants

Data were retrospectively obtained from the IRCC-VTC central database (260), which contains information on 2,552 patients diagnosed with RCC involving the IVC from 23 American and European centers who underwent RN and TT between 1971-2012 (last follow-up date was December 31, 2014). Study approval was obtained from each center's Institutional Review Board.

Patients with level II-IV thrombi, according to Neves and Zincke (N-Z) (127), who received no distinct preoperative management (tumor embolization/IVC filter), and had complete information on demographics, preoperative conditions, relevant clinical RCC features, and PCs were included, yielding a total of 390 study patients (from 14 centers). The TB group comprised 98 patients (all from one center), and the non-TB group comprised 292 patients (all from the 13 other centers).

Non-surgical baseline characteristics included patient demographics, preoperative performance status, biochemical determinations, RCC features, and annual center volume (see Table 4). Surgical baseline characteristics included incision type, surgical access, mobilization/vascular maneuvers, IVC/thrombus handling, and adjunct procedures used (see Table 5).

2.2. Outcome Measures and Statistical Analysis

The primary outcome was the development of any PC within 30 days following surgery, graded according to Clavien-Dindo (261), (312), which incorporates both minor (including pharmacological treatment and blood transfusions) and major (including surgical interventions, life-threatening complications, and death) PCs (grading scale: 0-5). Two other PC outcomes were analyzed: Clavien grade as an ordinal variable (scored as 0, 1, 2, and 3 for grades 0, 1, 2, and 3-5), and development of a major PC (Clavien grades 3-5) vs. no PC (grade 0). Lastly, IEBL was analyzed as an early outcome.

Frequency distributions were determined for baseline categorical variables; mean and standard error (SE) were calculated for continuous variables (with natural logarithm transformed values and geometric means being used for highly skewed distributions). Univariable tests of association were performed using Pearson (uncorrected) Chi-squared and ordinary t-tests. In all analyses, the type I error was set at 0.01, in the attempt to avoid reporting spurious associations.

Stepwise logistic regression to determine a multivariable set of significant predictors for the likelihood of receiving the TB approach and resulting propensity scores were determined. Propensity scores are used as a way to control for the effects of any unbalanced distributions of other potentially important baseline prognosticators existing between two study (non-TB and TB) groups (i.e., selection bias) (313). By controlling for propensity score in the statistical analysis, the comparisons performed are unbiased.

Stepwise linear, logistic, and Cox regression models were generated to identify the significant multivariable predictors of IEBL, any PC development, Clavien grade of PC, and the hazard rates of death due to PC, tumor progression, and other causes. For each outcome, observed

percentages (or mean values) were calculated with a specific focus on comparing the non-TB and TB approaches after stratifying patients according to levels of the other significant multivariable predictors. Of note, unless stated otherwise, mean values were imputed for any missing covariate values in the multivariable analyses.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics and Propensity Score Determination

Distributions of non-surgical (including intraoperative outcomes) and surgical baseline characteristics, stratified by non-TB and TB approaches, appear in Tables 4 and 5, respectively.

Numerous non-surgical baseline characteristics (Hispanic ethnicity, lower Charlson Comorbidity Index (CCI), higher (poorer) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), non-metastatic debut, and tumor thrombus upper limit location intrahepatic or higher) were highly associated in univariable fashion with a greater likelihood of being a TB recipient ($P \leq .002$). Geometric mean IEBL was also significantly lower among TB recipients ($P = .0008$) (Table 1). As expected, many of the surgical baseline characteristics were highly associated in univariable fashion with the non-TB vs. TB approaches. For instance, median sternotomy and CPB were used significantly less frequently among TB recipients ($P < .000001$ each). In fact, only 4.1% (4/98) of TB recipients required CPB (median sternotomy was only used in these 4 patients). Conversely, 28.1% (82/292) of non-TB patients received CPB, and median sternotomy or thoracoabdominal incision was used in 48.8% (142/291) of non-TB patients. In patients having a cranial limit of tumor thrombus Above Liver (AL) or higher, the percentage who received CPB was 88.5% (69/78) vs. 9.7% (3/31) among non-TB vs. TB patients ($P < .000001$).

Piggyback liver mobilization and a posterior approach to the main renal artery were used in 98.0% (96/98) and 99.0% (97/98) of TB patients vs. in none of the non-TB patients ($P < .000001$ each). Of note, the 3 TB patients not having both procedures performed had a Cranial Limit below the liver (BL). Langenbuch liver mobilization was not used in TB cases (0/98) but was used in 46.1% (124/269) of non-TB patients (unknown in 23 cases, $P < .000001$). An extended cavectomy was performed in 100% (98/98) of TB patients vs. only in 25.0% (73/292) of non-TB patients ($P < .000001$). Left upper quadrant mobilization was performed in all TB cases having RCC of the left kidney, 100% (21/21), and in one additional right TB case having a Cranial Limit of BL, whereas none of the non-TB cases had left upper quadrant mobilization performed (0/292) ($P < .000001$).

Milking maneuver, atrial descent, and two-step cavotomy were only performed among TB cases ($P < .000001$ each). Milking maneuver was performed for all 22 TB cases having University of Miami (UM) thrombus level IIIb (at the ostia of the major hepatic veins).²⁸ With the exception of 3 TB cases with Cranial Limit of the right atrium (RA) who received CPB, the other 28 TB recipients with UM thrombus level of IIIc or higher (i.e., above liver) received an atrial descent. In 23/28 of these TB cases, a two-step cavotomy was also used. The Pringle maneuver was also significantly more likely to be performed among TB cases, 50.0% (49/98) vs. only 11.6% (29/249) among non-TB cases ($P < .000001$). Of note, all 49 TB recipients receiving the Pringle maneuver had a UM thrombus level of IIIb or higher.

Stepwise logistic regression of the likelihood of receiving a TB approach yielded two distinct multivariable models (one considering the IEBL and intraoperative transfusion rate variables, and the other not considering them) (Supplementary Table 1). The 6 variable model was comprised of the following significant predictors of receiving a TB approach (listed by order of selection): Hispanic ethnicity ($P < .000001$), a lower CCI ($P < .000001$), higher intraoperative transfusion rate ($P = .00004$), cranial limit intrahepatic (IH) or higher ($P = .00003$), lower Log {IEBL, cc} ($P = .0005$), and higher (poorer) ECOG-PS ($P = .006$). The selected 4 variable model was similar to the 6 variable model but without the 2 intraoperative variables included. Of note, the propensity score from each model was highly discriminatory between the non-TB vs. TB approaches (Tables 6 and 7).

3.2. Intraoperative estimated blood loss (Early Outcome)

Stepwise linear regression of log {IEBL, cc} yielded two significant multivariable predictors of greater IEBL (Table 3): Cranial Limit AL or higher ($P = .000001$), and a non-TB approach ($P = .0002$). Of note, if the TB propensity score (obtained from the 4 variable logistic model without intraoperative variables) was retained first in the linear regression model, then the same 2 variable model would still be selected (Table 8). Using the results of this linear model, Table 9 shows a clear multivariable association of Cranial Limit (BL, IH, and AL or higher) and Surgical Approach (non-TB vs. TB) with the geometric mean for IEBL (shown in blood units, cc/450). For instance, the geometric mean of IEBL for the non-TB vs. TB approaches ranged from 2.26-4.52 vs. 0.65-3.32 units as the Cranial Limit changed from BL to AL or higher.

3.3. Postoperative complications (Primary Outcome)

PCs were recorded in 56.7% (221/390) of the patients, with close to one-third, 31.7% (70/221), being coded as major (Clavien grade ≥ 3). Thirty-day hospital mortality (Clavien grade 5) was 5.1% (20/390).

Results of the stepwise logistic regression analysis to determine multivariable predictors of the likelihood of developing a PC (Clavien grade 1-5) are shown in Table 10. Four significant predictors of a greater likelihood were found (listed by order of selection): Non-TB approach ($P < .000001$), poorer ECOG-PS ($P = .0006$), T4 Clinical Stage ($P = .005$), and Cranial Limit of RA ($P = .006$).

Of note, if the TB propensity score (using the 6 variable logistic model with intraoperative variables included) was retained first in the logistic regression model, then the same 4 variable model would still be selected. Stepwise linear regression of Clavien Grade of PC (ordinal variable) yielded the same 4 variable model predicting a higher grade (with a slight difference in order of selection, Table 11): Non-TB approach ($P < .000001$), poorer ECOG-PS ($P = .0005$), Cranial Limit of RA ($P = .0005$), and T4 Clinical Stage ($P = .005$).

If the TB propensity score was retained first in the linear regression model, then the same 4 variable model would still be selected. In addition, among the 239 patients having either Clavien grade 0 (no PC) or Clavien grade ≥ 3 (a major PC), stepwise logistic regression of the likelihood of developing a major PC yielded the same 4 variable model (listed by order of selection): Non-TB approach ($P < .000001$), poorer ECOG Performance Status ($P = .0001$), Cranial Limit of RA ($P = .002$), and T4 Clinical Stage ($P = .01$) (Table 12).

Observed percentages of patients developing a PC (Clavien grade 1-5) and major PC (Clavien grade 3-5), stratified by categorized versions of the 4 significant predictor variables, clinical T-stage (3b-3c vs. 4), Cranial Limit (all other vs. RA), ECOG-PS (0-1 vs. 2-4), and Surgical Approach (non-TB vs. TB) are presented in Table 13, and one sees dramatic differences between the non-TB and TB approaches. For instance, among patients having T-stage 3b-3c and a non-RA Cranial Limit at baseline, the percentage developing: i) a PC between non-TB vs. TB recipients was 64.2% (124/193) vs. 4.4% (3/68) for ECOG Status 0-1, and 83.9% (26/31) vs. 15.4% (2/13) for ECOG Status 2-4, and ii) a major PC between non-TB vs. TB recipients was 16.6% (124/193) vs. 1.5% (1/68) for ECOG Status 0-1, and 29.0% (9/31) vs. 7.7% (1/13) for ECOG Status 2-4.

Lastly, stepwise Cox regression analysis of the hazard rate of death due to a PC (Clavien grade 5) yielded 2 significant predictors of a higher rate (Table 14) (listed by order of selection): Use of CPB ($P=.0003$) and a higher log {Preoperative Serum Cr} ($P=.0006$). While each of the 20 patients who died due to a PC had developed the PC during the first 30 days following surgery, one death actually occurred at 39 days after surgery (still considered as Clavien grade 5). Of note, surgical approach (non-TB vs. TB) had no apparent association with the hazard rate of death due to a PC ($P=.29$). Observed percentages of patients dying of a PC stratified by CPB and Preoperative Serum Cr (Table 15) show strong prognostic effects of each variable. For instance, among patients with a Preoperative Serum Cr $<2.5\text{mg/dL}$, the observed percentage dying of a PC was 2.4% (7/297) vs. 12.2% (10/82) among those not receiving vs. receiving CPB ($P=.0001$).

3.4. Deaths Due to Tumor Progression and Other Causes

Among 161 patients dying of tumor progression, median time-to-death was 17 (range: 1-175) months post-surgery. Among 36 patients dying of other causes, median time-to-death was 26 (range: 2-183) months post-surgery. Median follow-up among 173 patients not dying (as of last follow-up) was 27 (range: 0.3-320) months post-surgery.

Stepwise Cox regression analysis of the hazard rate of death due to tumor progression yielded 4 significant predictors (listed by order of selection): Metastasis at presentation ($P<.000001$), Non-clear cell pathology ($P=.00001$), Nodal spread at presentation ($P=.0004$), and Cranial Limit AL or higher ($P=.0006$). Stepwise Cox regression analysis of the hazard rate of death due to other causes yielded 1 significant predictor: CCI, Excluding Tumor Score ($P=.0004$). Of note, surgical approach (non-TB vs. TB) was not associated with either hazard rate ($P=.79$ and $.47$, respectively) (Tables 16 and 17).

4. Discussion

This multivariable analysis of PC development following RN with TT in a rather large series of patients diagnosed with RCC and IVC involvement of N-Z level II-IV was rather comprehensive in terms of number of baseline variables considered, both non-surgical and surgical, for their prognostic value. The primary focus of our analysis, however, was to compare the non-TB vs. TB surgical approaches. Our results show that, even after controlling for the other significant prognosticators, the TB approach was clearly superior in terms of significantly limiting intraoperative blood loss and PCs from developing. For instance, among patients with a Cranial

limit of BL, IH, and AL or higher, geometric mean IEBL was reduced by 71%, 37%, and 27%, respectively, in TB (vs. non-TB) patients. Even more dramatic, among patients having T-stage 3b-3c and a non-RA Cranial Limit, the observed percentage developing a i) PC between non-TB vs. TB patients was 64.2% (124/193) vs. 4.4% (3/68) for ECOG Status 0-1, and 83.9% (26/31) vs. 15.4% (2/13) for ECOG Status 2-4 (differences close to 60%), and ii) major PC between non-TB vs. TB patients was 16.6% (124/193) vs. 1.5% (1/68) for ECOG Status 0-1, and 29.0% (9/31) vs. 7.7% (1/13) for ECOG Status 2-4. The significantly favorable effect of the TB approach was robust, existing regardless of outcome choice: any PC, Clavien grade as an ordinal variable, or major PC. Furthermore, these results remained unchanged even after controlling for TB propensity score, indicating that the favorable TB effect was not due to selection bias.

Other significant, multivariable predictors of early outcomes found in our study included: cranial limit of AL or higher implying greater IEBL; poorer ECOG-PS, T4 clinical T-stage, and cranial limit of RA implying greater incidences of both any PC and major PC development; and use of CPB and a higher preoperative serum Cr implying a higher death rate due to a PC. In fact, excess mortality due a PC in patients receiving CPB was approximately 10% among those having a preoperative serum Cr<2.5mg/dL.

These multivariable findings are consistent with those reported by others. For instance, an increased rate of blood loss and higher transfusion requirements have been reported for more proximal tumor thrombus locations (167),(168), (271), (297), use of sternotomy (271), and use of CPB (116) (271), (297), although refined CBP strategies have been linked to a decreased risk of coagulopathy and subsequent bleeding. Increased rates of any and major PCs have also been reported for more proximal tumor thrombus locations (particularly at the RA) (144),(167),(168),(292), and CPB use (116), (265), although CPB use was not associated with PC development in another study (144). RCC patients with IVC tumor thrombus and a poorer ECOG-PS are known to have a more difficult recovery after surgery (292), (280),(314). Lastly, the observed association of higher preoperative serum Cr with a greater death rate due to a PC is consistent with other reports (289), (302).

While CPB sparked a monumental advance in cardiac surgery by bringing relative technical ease and preserving cardiac output during the intervention, systemic inflammatory responses can be profoundly amplified, leading in some cases to multiorgan dysfunction with devastating consequences. Thus, it would appear that CPB use should be minimized, even with potential modifications to improve its performance (253), (255), .

Multivariable predictors of a higher mortality rate due to tumor progression included distant and nodal metastases at presentation, cranial limit of tumor thrombus above the liver, and histologic subtype different than conventional RCC. These findings were in full agreement with other large cohorts,^{42,49} including those previously provided by the IRCC-VTT Consortium.³² As expected, surgical approach (non-TB vs. TB, non-CPB vs. CPB, etc.) had no impact on long-term mortality rates.

In the TB approach, use of a triradiate Chevron incision and liver self-retaining retractor enhance surgical exposure in the suprahepatic/infradiaphragmatic space, while "piggy-back" liver detachment fully exposes the IVC and improves visibility of the right kidney area. By mobilizing the left upper quadrant visceral content, an expeditious path to this location is achieved. Posterior access to the main renal artery using the avascular planes provided by Cattell-Braasch and Mattox maneuvers facilitates the avoidance of venous collaterals dissection

until the renal mass is deprived of flow, an achievement which promotes venous decompression in the mass and its proximity, thus minimizing the risk of bleeding. In addition, adaptable vascular maneuvers described in the TB approach favor full circumferential control of the IVC, avoiding sternotomy and the use of CPB in most instances, further decreasing the potential risk of intraoperative bleeding and major PCs from developing (133), (140).

The present study is not without limitations. Although the threshold for statistical significance was set at $P < .01$, and potential sources of bias were adequately controlled, the study remains retrospective in nature, and therefore the quality of evidence provided has to be evaluated accordingly. While determination of Clavien grade was an a priori, primary focus and was available with reasonable accuracy for all patients, identification of the exact type(s) of each PC was not part of the original study plan; thus, multivariable analyses of predictors of PC types was not possible. Second, our TB group consisted of patients from a single, experienced, high volume surgeon (obviously, from only one referral center). Although center caseload was considered as a potential predictor in every model, making an accurate determination regarding each surgeon's volume/experience was not considered possible; thus, extrapolation of our results to other surgeons of different volume/experience must be made with caution, despite the dramatic results presented here in favor of the TB approach. Finally, many different types of surgical maneuvers were used on these patients, and many of these approaches were mostly or exclusively used in either non-TB or TB patients; thus, the exact reasons/explanations for the TB approach yielding a clearly lower PC incidence cannot be fully determined in this study.

5. Conclusions

The complexity provided by the preoperative situation in terms of comorbid status and tumor characteristics dictate the perioperative course and overall prognosis for patients with RCC and IVC involvement. Although some of these features cannot be modified preoperatively, their knowledge may improve counseling prior to surgery. Preoperative optimization of potentially modifiable predictors, however limited, requires further assessment to confirm and quantify their potential advantages (304). A tailored TB approach appears to be a breakthrough in limiting operative morbidity, while CPB use exclusively in those situations when strongly required may limit early mortality after RN and TT.

VIII. PRINCIPALES APORTACIONES

El presente trabajo proporciona un estudio detallado y pormenorizado de los factores implicados en el cuidado quirúrgico de los pacientes con CCR y afectación venosa tumoral

1. Los datos incluidos en este estudio corresponden a la mayor experiencia disponible en la literatura referente a esta enfermedad (consorcio de colaboración científica multicéntrico e internacional)
2. Se establece una descripción sistemática y actualizada de las complicaciones postoperatorias desarrolladas en casos de tratamiento quirúrgico por ésta entidad en una serie de pacientes representativa y se contextualiza de acuerdo a la literatura disponible
3. Se identifican los predictores multivariable que rigen el desarrollo de sangrado intraoperatorio estimado y complicaciones postoperatorias (cualquier complicación y complicaciones mayores de acuerdo a la clasificación de Clavien-Dindo) en el contexto de la nefrectomía radical y trombectomía tumoral, escasamente estudiados hasta la actualidad
4. Así mismo, se identifican los predictores multivariable de mortalidad precoz tras la intervención (30 días tras la intervención y relacionada con el desarrollo de un complicación postoperatoria potencialmente letal) y mortalidad a medio-largo plazo, relacionada con la progresión del proceso oncológico de base y otras causas diferentes a las previas
5. Se establece la idoneidad, en términos de seguridad (menor número y gravedad de las complicaciones observadas), de las maniobras basadas en la cirugía de la extracción e implante de órganos sólidos para el trasplante, para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con CCR y trombo tumoral asociado, inédito hasta el momento actual (69)

IX. APENDICES

APÉNDICE 1. LISTADO DE ANEXOS

Anexo I. Listado de centros pertenecientes al International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium

Anexo II. Normas y estatutos del consorcio de colaboración científica IRCC-VTC relativas a la política de publicación y autoría para proyectos

Anexo III. Listado de variables analizadas en el estudio

Anexo IV. Información relevante para la asignación de categoría en las diferentes variables clínicas (no quirúrgicas) analizadas en el estudio

Anexo V. Información relevante para la asignación de categoría en las diferentes variables quirúrgicas analizadas en el estudio

Anexo VI. Dictámen del CEIC del Hospital Universitario de Getafe para la participación de éste centro en el IRCC-VTC

APÉNDICE 2. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Bosniak para las masas renales quísticas: características imagenológicas de cada una de las categorías y correlación con la actitud terapéutica en cada una de ellas.

Tabla 2. Sistema de Clasificación TNM para el Carcinoma de Células Renales (2009).

Tabla 3. Resumen de las características quirúrgicas basales que determinan los rasgos diferenciales entre los grupos del estudio (grupo BT y grupo no-BT).

Tabla 4. Distribución de las características basales no-quirúrgicas y de resultado precoz (complicaciones intraoperatorias) seleccionadas en función del tipo de abordaje empleado durante la intervención (no BT vs BT).

Tabla 5. Distribución de las características quirúrgicas basales seleccionadas en función del tipo de tratamiento empleado (BT vs. no-BT).

Tabla 6. Resultados del análisis de regresión logística por pasos para la probabilidad de recibir un tratamiento quirúrgico basado en las maniobras derivadas de la cirugía del trasplante (N=390 con 98 eventos, sustituyendo la media por los valores perdidos) (Criterio de selección Error tipo I: 0.01).

Tabla 7. Distribución del índice de propensión (propensity score) calculado para la probabilidad de recibir un tratamiento quirúrgico basado en las maniobras procedentes del trasplante (de acuerdo a los modelos de 6 y 4 variables generados durante el análisis de regresión logística por pasos realizado).

Tabla 8. Resultados para la regresión lineal por pasos de Log {Pérdida de sangre intraoperatoria estimada, cc}, basado en N=311 con un valor asignado para pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Tabla 9. Media geométrica de pérdida sanguínea intraoperatoria estimada (unidades, cc/450), estratificada en función del límite craneal del trombo tumoral y el empleo de maniobras basadas en la cirugía del trasplante (BT) para el tratamiento quirúrgico.

Tabla 10. Resultados del análisis de regresión logística por pasos para la probabilidad de desarrollo de una complicación postoperatoria (grado de Clavien 1-5) con independencia del grado de Clavien considerado (total de 56.7%, 221/390) (Criterio de selección para el Error de Tipo I: 0.01).

Tabla 11. Resultados del análisis de regresión lineal por pasos para el grado de severidad de Clavien de complicaciones postoperatorias tomado como una variable ordinal y codificado como 0, 1, 2, y 3 para los grados 0 (N=169), 1 (N=14), 2 (N=137), y ≥ 3 (N=70), respectivamente (N=390, sustituyendo la media por los valores perdidos) (Criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Tabla 12. Resultados del análisis de regresión logística para la probabilidad de desarrollo de una complicación postoperatoria mayor (Grado ≥ 3) de la Clasificación de Clavien-Dindo

(29.3% sobre el total 70/239) frente al no desarrollo (Grado de Clavien 0) de complicaciones postoperatorias (Criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Tabla 13. Porcentaje observado de pacientes que desarrollan una complicación postoperatoria (Clavien 1-5) y una complicación mayor (Clavien ≥ 3) estratificados en función del estadio clínico T (3b-3c vs. 4), el límite craneal de la trombosis (aurícula derecha vs. todos los demás), status performance de acuerdo a la clasificación ECOG (0-1 vs. 2-4), y el abordaje quirúrgico (no-BT vs. BT).

Tabla 14. Resultados del análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte relacionado con una complicación postoperatoria letal (Grado de Clavien 5) (5.1% sobre el total de complicaciones, 20/390) (Criterio de Selección para el Error de Tipo I: 0.01)

Tabla 15. Porcentaje de pacientes fallecidos como consecuencia de una complicación postoperatoria letal (Grado de Clavien=5). Resultados estratificados en función del empleo de Bypass cardiopulmonar (Sí/No) durante la intervención y Nivel preoperatorio de creatinina sérica (<2.0, 2.0-2.49, y ≥ 2.5 mg/dL).

Tabla 16. Resultados del análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte en relación a progresión del proceso oncológico de base (CCR) (41.3% del total, 161/390) (Criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Tabla 17. Resultados del análisis de regresión de Cox por pasos para el riesgo de muerte relacionado con otras causas diferentes a complicación postoperatoria o progresión oncológica del CCR (9.2% del total, 36/390) (Criterio de selección para el error de tipo I: 0.01).

Tabla 18. Principales características de las series actuales más representativas de la literatura científica que contemplan el estudio de las complicaciones postoperatorias en el contexto del CCR con trombo tumoral asociado.

Tabla 19. Variables quirúrgicas y estudio de las complicaciones postoperatorias de las series más representativas de la literatura actual.

APÉNDICE 3. LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Carcinoma de células renales. Variante histológica de células claras o convencional. Imagen macroscópica de espécimen de nefrectomía radical (A). El alto contenido lipídico en el citoplasma (B) proporciona a estas masas un color amarillento típico (C).

Figura 2. Carcinoma de células renales. Variante histológica papilar tipo I. Imagen macroscópica de espécimen de nefrectomía radical (A). La masa renal se encuentra ubicada en el polo renal superior (flecha blanca). Imágenes de microscopía óptica a diferentes aumentos (B y C). Muestran papilas cubiertas por una sola capa de células de pequeño tamaño y con citoplasma claro y núcleos redondos u ovalados.

Figura 3. Carcinoma de células renales cromóforo. Aspecto macroscópico (A) y microscópico (B).

Figura 4. Ecografía renal. El empleo rutinario de esta técnica de imagen en el diagnóstico de la patología abdominal ha permitido diagnosticar un mayor número de masas renales en fases precoces de la enfermedad favoreciendo una migración hacia formas menos evolucionadas de la enfermedad. La imagen muestra una masa mesorrenal excrecente (A), hipervascularizada en el estudio Doppler (B), compatible con carcinoma renal.

Figura 5. Caracterización imagenológica de una masa renal quística mediante estudios ecográfico (A), de tomografía computerizada con contraste intravenoso (B y C) y resonancia magnética con contraste (D).

Figura 6. Imagen de tomografía computerizada (TC). En las imágenes se muestra una masa renal izquierda que se extiende a nivel mesorrenal y del polo renal inferior (A y B; flechas blancas), y que realza con el contraste intravenoso administrado durante la realización de la exploración

Figura 7. Diferentes modalidades de diagnóstico por imagen para la determinación de afectación venosa tumoral en el contexto del carcinoma de células renales. Trombosis intraauricular en imagen de tomografía computerizada (A). Trombosis intra-auricular en imagen de ecocardiografía transesofágica (B). PET-TC que muestra una gran masa renal derecha (flecha roja) con afectación venosa tumoral de nivel IV (flecha blanca) y múltiples focos de captación correspondientes a metástasis pulmonares (flecha verde) (C). Imagen de TC que muestra el compromiso intravascular de la vena cava inferior hasta la aurícula derecha (D). Imagen de PET-TC superponible con captación masiva a nivel de la unidad renal derecha y la trombosis endovenosa tumoral (E).

Figura 8. Sistema de Clasificación de la Clínica Mayo para el carcinoma de células renales con extensión venosa tumoral. De acuerdo a este sistema de clasificación se establecen un total de cuatro categorías en función del nivel anatómico alcanzado por el extremo más proximal de la trombosis. De este modo, el nivel de afectación 0 correspondería a una trombosis alojada de forma exclusiva en el interior de la vena renal ipsilateral a la lesión. El nivel de afectación I correspondería a toda trombosis alojada en el interior de la vena cava inferior a una distancia inferior a 2 cm desde la situación del ostium de la vena renal. El nivel II implicaría la afectación de la luz de la vena cava inferior a más de 2 cm del ostium de la vena renal ipsilateral a la

lesión y que la situación del extremo proximal de la trombosis se situase distal al ostium de las venas hepáticas mayores. El nivel III haría referencia a una trombosis cuyo extremo proximal se encontrase entre la posición del ostium de las venas hepáticas mayores y la situación del diafragma. Por último, el nivel IV de afectación correspondería a toda aquella trombosis cuyo extremo proximal rebasase la situación del diafragma en sentido cefálico.

Figura 9. Sistema de Clasificación quirúrgica de Miami. Este sistema de clasificación propone una subestratificación adicional al abordaje de las trombosis tumorales de nivel III propuesta por Neves y Zincke. Dicha subestratificación se encuentra en función de la relación anatómica establecida entre el margen craneal de la trombosis y la situación del ostium de las venas hepáticas mayores (Niveles IIIa-IIIId). De este modo, el nivel IIIa correspondería a una trombosis cuya extremidad craneal se encontraría situada a nivel retrohepático, pero inferior a la situación del ostium de las venas hepáticas mayores. El nivel IIIb correspondería a la afectación venosa a nivel del ostium de las venas hepáticas mayores. El nivel IIIc incluiría todas aquellas trombosis cuyo extremo craneal se encuentre situado entre el borde más proximal del ostium de las venas hepáticas mayores y la situación del diafragma. Por último, el nivel IIIId hace referencia a todos los casos en los que la situación del límite superior de la trombosis se encuentre entre la situación del diafragma y la entrada en la aurícula derecha.

Figura 10. Tipos de incisión empleados habitualmente en la exéresis de masas renales con afectación venosa tumoral. Incisión toracoabdominal (línea roja), subcostal (línea verde), laparotomía supra-infraumbilical (línea azul), paramediana (línea naranja), esternotomía media (línea violeta), tirradiada (línea violeta).

Figura 11. El empleo de separadores auto-estáticos diseñados específicamente para la cirugía hepato-bilio-pancreática (separadores de Rochard o Thompson) favorece más la exposición del área subdiafragmática, ya que, sus valvas, correctamente emplazadas, elevan los bordes costales de las últimas costillas en sentido craneal (A) y ligeramente lateral hacia las axilas, aplanando las cúpulas diafragmáticas y permitiendo un espacio de trabajo adecuado a nivel suprahepático (B).

Figura 12. Movilización del segmento de colón ipsilateral a la lesión. La incisión debe realizarse a nivel de la línea avascular de Toldt (línea discontinua en A), tratando de liberar lateralmente todo el segmento de colon (*) situado entre la flexura hepática/esplénica y el ciego/sigma en función del lado afectado (B).

Figura 13. Identificación, ligadura y sección de la arteria renal principal. La ligadura y sección de la arteria renal principal puede realizarse mediante el desarrollo de dos planos de clivaje diferentes. El abordaje anterior a la arteria puede realizarse lateral a los grandes vasos retroperitoneales (la situación de la arteria suele ser ligeramente inferior a la situación de la vena renal principal ipsilateral) o, en el caso de la arteria renal derecha, en el espacio situado entre la vena cava inferior y la aorta (A y B). Por otro lado, la movilización completa de la unidad renal con sus envolturas, permite el desarrollo de un plano posterior al mismo para acceder a la arteria renal principal (C y D).

Figura 14. Control vascular de la vena cava inferior en caso de trombosis de nivel I (A). El trombo se reintroduce manualmente en el interior de la vena renal y mediante el empleo de un clamp vascular se ocluye el trayecto de salida de la vena renal ipsilateral a la lesión, de modo que se ocluye parcialmente la vena cava inferior manteniendo un rodete vascular en torno al ostium de la vena renal. Mediante esta técnica el flujo a través de la vena cava inferior se mantiene preservado con escasa o nula repercusión hemodinámica para el paciente. Pieza de nefrectomía y trombectomía (B).

Figura 15. Antes de practicar la venotomía, debe obtenerse control circunferencial completo sobre la cava inferior de forma que esta pueda ser manipulada sin riesgo a pesar de que fragmentos del trombo puedan desprenderse a partir de la extremidad proximal del mismo en dirección a la circulación pulmonar. El control vascular sobre la vena cava inferior se obtiene mediante clamps vasculares o torniquetes de Rummel de forma secuencial sobre la vena cava inferior a nivel infrarrenal, la vena renal contralateral a la lesión y la porción suprarrenal de la vena cava inferior a nivel proximal a la situación de la extremidad craneal de la trombosis tumoral.

Figura 16. Una vez obtenido el control vascular sobre la vena cava inferior el trombo se disecciona de la pared venosa (A) y se extirpa con un fragmento de cava inferior que incluye el ostium renal (B). La luz venosa remanente se lava abundantemente con suero heparinizado y una vez comprobada la ausencia de fragmentos trombóticos residuales, la venotomía se cierra siguiendo los mismos preceptos antes mencionados, para posteriormente retirar los clamps de forma secuencial en sentido cefálico.

Figura 17. Circulación colateral. Anatomía de los plexos venosos de redistribución vascular abdominal retroperitoneal (A y B). Redistribución vascular en respuesta a obstrucciones a nivel intermedio en la vena cava inferior. La redistribución de flujo genera circuitos colaterales que drenan fundamentalmente en el sistema ácigos-hemiácigos. Este sistema se hace fácilmente visible en las puebas de imagen diagnóstica debido a su engrosamiento (flechas blancas en C). La evidencia de un plexo vertebral ingurgitado es un hecho también frecuente en estos casos (flechas blancas en D y E).

Figura 18. Ecocardiografía transesofágica. Para los trombos que alcanzan la aurícula derecha históricamente se ha recomendado el empleo de circulación extracorpórea con o sin cardioplejia e hipotermia. En estos casos será preceptivo el empleo de ecografía cardiaca transesofágica y de un equipo multidisciplinar que cuente con cirujanos con experiencia vascular y trasplante, cirugía cardio-torácica y un equipo de anestesia bien entrenado. La imagen muestra el extremo cefálico de la trombosis en posición intraauricular (A), auriculo-ventricular derecha (B), a nivel de las venas hepáticas mayores (C) y la presencia de flujo alrededor de la trombosis en el Doppler (D).

Figura 19. Trombosis intraauricular una vez instaurada la circulación extracorpórea (A) y abierta la cavidad auricular (B).

Figura 20. Maniobra de Langenbuch. Rotación medial del lóbulo hepático derecho (A y B) que permite descubrir el área desnuda hepática en el aspecto abdominal del hemidiafragma derecho (C).

Figura 21. Maniobra de movilización hepática completa (técnica "Piggy-back"). Para su realización es precisa la movilización del lóbulo derecho del mismo modo descrito para la maniobra de Langenbuch, a la que se añaden la disección del ligamento coronario anterior y triangular izquierdo desde la bifurcación del ligamento falciforme (A), para posteriormente establecer un plano de disección entre la superficie anterior de la vena cava inferior y los lóbulos derecho y caudado que implica la ligadura y sección de las venas cortas de drenaje de los mismos cuya entrada en la vena cava inferior se realiza a este nivel (B). Por último se procede a la disección completa de las adherencias situadas alrededor de las venas hepáticas mayores obteniendo un acceso circunferencial sobre la vena cava inferior en un nivel inmediatamente inferior a la situación del diafragma (C).

Figura 22. Maniobra de Pringle. Una incisión practicada en el omento menor permite el aislamiento de la vía biliar, la vena porta y las arterias hepáticas (A). La colocación de un clamp o un torniquete de Rummel a este nivel, permite el control del flujo sanguíneo de entrada al hígado (B y C).

Figura 23. Maniobra de Cattell-Braasch. Mediante su realización todos los órganos peritoneales y retroperitoneales situados a la derecha son movilizados y rotados hacia la línea media.

Figura 24. Maniobra de Mattox. Rotación hacia la línea media de todos los órganos intra- y retroperitoneales situados en el hemiabdomen izquierdo.

Figura 25. Maniobra "milking" o de movilización de la extremidad proximal de la trombosis bajo la situación del ostium de las venas hepáticas mayores.

Figura 26. Liberación de la vena cava inferior a nivel del diafragma. La apertura del tendón central del diafragma y la disección circunferencial de la vena cava inferior a este nivel, permite el acceso al segmento intratorácico de la propia vena cava inferior desde la perspectiva abdominal (A). Una vez expuesto, el pericardio puede abrirse y la aurícula derecha puede a su vez ser desplazada al interior del abdomen manteniendo la tracción sobre la porción más craneal de la vena cava accesible desde el abdomen (B). Esta maniobra permite la exéresis de la mayor parte de los trombos tumorales de nivel III-IV sin necesidad de emplear maniobras de circulación extracorpórea.

Figura 27. Resección de la vena cava inferior. Cuando existe compromiso de la pared de la vena cava inferior o es imposible realizar una disección adecuada de la trombosis tumoral para liberarla, es recomendable proceder a la resección de un segmento de la pared venosa de la misma. Esta resección puede llevarse a cabo empleando una grapadora vascular (A) o bien realizar una sección controlada tras el emplazamiento de los clamps adecuados (B).

Figura 28. Reemplazamiento de la pared venosa de la vena cava inferior. Una vez resecada la vena cava inferior de forma circunferencial, en caso necesario, se emplaza una prótesis tubular (preferiblemente de ePTFE-politetrafluoroetileno expandido) sustituyendo la luz venosa resecada.

Figura 29. Instauración de bypass cardiopulmonar para la exéresis de una trombosis intraauricular. Canulación cardíaca (A). Apertura de la cavidad auricular (B). Trombosis intraauricular in situ (flecha amarilla) (C). Cierre de la cavidad auricular (D).

Figura 30. Factores que determinan el desarrollo de complicaciones tras la nefrectomía radical y trombectomía tumoral.

Figura 31. Estrategias dirigidas a disminuir el impacto y las consecuencias de las complicaciones en el contexto de la cirugía del carcinoma renal con afectación venosa tumoral.

X.BIBLIOGRAFIA

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(3):193-205.
2. Abel EJ, Thompson RH, Margulis V, Heckman JE, Merrill MM, Darwish OM, et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *European urology*. 2014;66(3):584-92.
3. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *Jama*. 1999;281(17):1628-31.
4. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(18):1331-4.
5. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;109(9):1763-8.
6. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer*. 2005;114(1):101-8.
7. Yuan JM, Castela J, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1998;7(5):429-33.
8. Alicic RZ, Patakti R, Tuttle KR. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Advances in chronic kidney disease*. 2013;20(2):121-7.
9. Bjorge T, Tretli S, Engeland A. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women. *American journal of epidemiology*. 2004;160(12):1168-76.
10. van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeneij LA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Relation of height, body mass, energy intake, and physical activity to risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. *American journal of epidemiology*. 2004;160(12):1159-67.
11. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, Mellemegaard A, McCredie M, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *International journal of cancer*. 1995;63(2):216-21.
12. Rashidkhani B, Lindblad P, Wolk A. Fruits, vegetables and risk of renal cell carcinoma: a prospective study of Swedish women. *International journal of cancer*. 2005;113(3):451-5.
13. Zhang GM, Zhu Y, Ye DW. Metabolic syndrome and renal cell carcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:236.
14. Chang A, Finelli A, Berns JS, Rosner M. Chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma. *Advances in chronic kidney disease*. 2014;21(1):91-5.
15. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T, Watanabe M, et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clinical nephrology*. 2003;59(3):153-9.
16. Moyad MA. Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer. *Seminars in urologic oncology*. 2001;19(4):280-93.
17. Leitzmann MF. Physical activity and genitourinary cancer prevention. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2011;186:43-71.

18. van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeny LA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands cohort study. *International journal of cancer*. 2005;117(4):648-54.
19. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *International journal of cancer*. 2007;121(10):2246-53.
20. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):615-21.
21. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *International journal of cancer*. 1995;60(3):345-9.
22. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2163-72.
23. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9374):2059-67.
24. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science (New York, NY)*. 1993;260(5112):1317-20.
25. Hirsch MS, Signoretti S, Dal Cin P. Adult Renal Cell Carcinoma: A Review of Established Entities from Morphology to Molecular Genetics. *Surgical pathology clinics*. 2015;8(4):587-621.
26. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997;80(5):987-9.
27. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors toward unification of a classification system. *The Journal of urology*. 1999;162(4):1246-58.
28. Renshaw AA. Subclassification of renal cell neoplasms: an update for the practising pathologist. *Histopathology*. 2002;41(4):283-300.
29. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1982;6(7):655-63.
30. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *European urology*. 2015;67(1):85-97.
31. Deng FM, Melamed J. Histologic variants of renal cell carcinoma: does tumor type influence outcome? *The Urologic clinics of North America*. 2012;39(2):119-32, v.
32. Twardowski PW, Mack PC, Lara PN, Jr. Papillary renal cell carcinoma: current progress and future directions. *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12(2):74-9.
33. Delahunt B, Eble JN. History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clinics in laboratory medicine*. 2005;25(2):231-46, v.
34. Crumley SM, Divatia M, Truong L, Shen S, Ayala AG, Ro JY. Renal cell carcinoma: Evolving and emerging subtypes. *World journal of clinical cases*. 2013;1(9):262-75.
35. Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dube syndrome. *Nature reviews Urology*. 2015;12(10):558-69.
36. MacLennan GT, Bostwick DG. Tubulocystic carcinoma, mucinous tubular and spindle cell carcinoma, and other recently described rare renal tumors. *Clinics in laboratory medicine*. 2005;25(2):393-416.
37. Farrow GM, Harrison EG, Jr., Utz DC. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. 3. *Cancer*. 1968;22(3):556-63.

38. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(4):435-41.
39. Delahunt B. Sarcomatoid renal carcinoma: the final common dedifferentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology*. 1999;31(3):185-90.
40. Davis CJ, Jr., Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(1):1-11.
41. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10021):894-906.
42. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67(5):913-24.
43. Albiges L, Fay AP, McKay RR, Kaymakcalan MD, Choueiri TK. Diagnosis of Renal Cell Carcinoma: A Clinician's Perspective. *Surgical pathology clinics*. 2015;8(4):657-62.
44. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy--a renaissance? *The Journal of urology*. 2008;179(1):20-7.
45. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(4):1220-32.
46. Bazan F, Busto M. [Imaging renal cell carcinoma]. *Radiologia*. 2014;56(1):61-75.
47. Levine E. Renal cell carcinoma: clinical aspects, imaging diagnosis, and staging. *Seminars in roentgenology*. 1995;30(2):128-48.
48. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU international*. 2005;95(7):939-42.
49. Sankineni S, Brown A, Cieciera M, Choyke PL, Turkbey B. Imaging of renal cell carcinoma. *Urologic oncology*. 2016;34(3):147-55.
50. Allen BC, Tirman P, Jennings Clingan M, Manny J, Del Gaizo AJ, Leyendecker JR. Characterizing solid renal neoplasms with MRI in adults. *Abdominal imaging*. 2014;39(2):358-87.
51. Liu PS, Platt JF. CT angiography of the renal circulation. *Radiologic clinics of North America*. 2010;48(2):347-65, viii-ix.
52. Kochhar R, Brown RK, Wong CO, Dunnick NR, Frey KA, Manoharan P. Role of FDG PET/CT in imaging of renal lesions. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2010;54(4):347-57.
53. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *European urology*. 2016;69(4):660-73.
54. Meskawi M, Sun M, Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, Tian Z, et al. A review of integrated staging systems for renal cell carcinoma. *European urology*. 2012;62(2):303-14.
55. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*. 1995;45(1):34-40; discussion -1.
56. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2001;166(1):6-18.
57. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *The Journal of urology*. 1996;155(6):1868-73.
58. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *The Journal of urology*. 2007;178(1):41-6.
59. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *The Journal of urology*. 2008;179(4):1277-81; discussion 81-3.

60. Hafron J, Kaouk JH. Ablative techniques for the management of kidney cancer. *Nature clinical practice Urology*. 2007;4(5):261-9.
61. Raman JD, Cadeddu JA. Re: Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review D. A. Kunkle, B. L. Egleston and R. G. Uzzo *J Urol* 2008; 179: 1227-1234. *The Journal of urology*. 2008;180(4):1567-8; author reply 8.
62. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):735-40.
63. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;42(5):1050-65.
64. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(12):3728-35.
65. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *The Journal of urology*. 2006;175(2):425-31.
66. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1066-70.
67. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2217-20.
68. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT. National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology*. 2006;67(2):254-9.
69. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU international*. 2004;94(1):33-41.
70. Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer*. 2007;109(10):2025-30.
71. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663-71.
72. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(1):63-7.
73. Pizzocaro G, Di Fronzo G, Cappelletti V, Piva L, Salvioni R, Ronchi E, et al. Hormone treatment and sex steroid receptors in metastatic renal cell carcinoma: report of a multicentric prospective study. *Tumori*. 1983;69(3):215-20.
74. Papac RJ, Ross SA, Levy A. Renal cell carcinoma: analysis of 31 cases with assessment of endocrine therapy. *The American journal of the medical sciences*. 1977;274(3):281-90.
75. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G, Giongo A, Cozzoli A, Dormia E, et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 1987;138(6):1379-81.
76. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1):Cd001425.

77. Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford ED, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(7):1214-22.
78. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9286):966-70.
79. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori*. 2002;88(6):500-2.
80. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1987;13(5):665-72.
81. Makarewicz R, Zarzycka M, Kulinska G, Windorbska W. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. *Neoplasma*. 1998;45(6):380-3.
82. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1071-6.
83. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *The New England journal of medicine*. 2001;345(23):1655-9.
84. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(1):133-41.
85. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(16):3127-32.
86. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9146):14-7.
87. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *British journal of cancer*. 2005;92(5):843-6.
88. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(2):425-31.
89. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(16):3133-40.
90. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *The Journal of urology*. 2007;177(6):1978-84.
91. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2000;163(2):408-17.

92. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(1):16-24.
93. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*. 2008;112(11):2500-8.
94. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jama*. 2006;295(21):2516-24.
95. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(2):115-24.
96. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(1):81-3.
97. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9604):2011-9.
98. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(2):125-34.
99. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer research*. 1997;57(20):4593-9.
100. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1280-9.
101. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer research*. 2004;64(19):7099-109.
102. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(20):3312-8.
103. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9605):2103-11.
104. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, Flaherty K, Srinivas S, Vaishampayan U, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(29):4536-41.
105. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2137-43.
106. Rini BI. Temsirolimus, an inhibitor of mammalian target of rapamycin. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(5):1286-90.

107. Abraham RT, Gibbons JJ. The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(11):3109-14.
108. Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(9):729-34.
109. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2530-40.
110. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(4):832-41.
111. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldegrun AS. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *The Journal of urology*. 2004;171(2 Pt 1):588-91.
112. Pouliot F, Shuch B, Larochelle JC, Pantuck A, Belldegrun AS. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *The Journal of urology*. 2010;184(3):833-41; quiz 1235.
113. Boorjian SA, Blute ML. Surgery for vena caval tumor extension in renal cancer. *Current opinion in urology*. 2009;19(5):473-7.
114. Abreu SC, Gill IS. Renal cell carcinoma: modern surgical approach. *Current opinion in urology*. 2003;13(6):439-44.
115. Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology*. 2007;69(6):1054-8.
116. Gonzalez J, Andres G, Martinez-Salamanca JI, Ciancio G. Improving surgical outcomes in renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Expert review of anticancer therapy*. 2013;13(12):1373-87.
117. Kwon T, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. *Urology*. 2011;77(2):373-8.
118. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *European urology*. 2007;51(3):722-9; discussion 9-31.
119. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Meisner M, Swanson DA, Wood CG. Redefining pT3 renal cell carcinoma in the modern era: a proposal for a revision of the current TNM primary tumor classification system. *Cancer*. 2007;109(12):2439-44.
120. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World journal of urology*. 2010;28(3):253-61.
121. Thompson RH, Hartman RP, Lowe VJ, Kawashima A, Leibovich BC. Applications of positron emission tomography imaging, intraoperative ultrasonography, magnetic resonance imaging, and angiography in the evaluation of renal masses. *Current urology reports*. 2004;5(1):30-4.
122. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer*. 2005;104(1):53-60.
123. Webber C, Gospodarowicz M, Sobin LH, Wittekind C, Greene FL, Mason MD, et al. Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review. *International journal of cancer*. 2014;135(2):371-8.
124. Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *European urology*. 2009;56(4):636-43.

125. Wilkinson CJ, Kimovec MA, Uejima T. Cardiopulmonary bypass in patients with malignant renal neoplasms. *British journal of anaesthesia*. 1986;58(4):461-5.
126. JA L. Renal cell cancer with extension into the vena cava. . In: McDougal WS, editor. *Rob & Smith's Operative Surgery: Urology*. Londres1986.
127. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *British journal of urology*. 1987;59(5):390-5.
128. Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM, Angermeier K, Pontes JE, Montie JE, et al. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. *Annals of surgery*. 1990;212(4):472-6; discussion 6-7.
129. Stief CG, Schafers HJ, Kuczyk M, Anton P, Pethig K, Truss MC, et al. Renal-cell carcinoma with intracaval neoplastic extension: stratification and surgical technique. *World journal of urology*. 1995;13(3):166-70.
130. Belis JA, Pae WE, Jr., Rohner TJ, Jr., Myers JL, Thiele BL, Wickey GS, et al. Cardiovascular evaluation before circulatory arrest for removal of vena caval extension of renal carcinoma. *The Journal of urology*. 1989;141(6):1302-7.
131. Ciancio G, Vaidya A, Savoie M, Soloway M. Management of renal cell carcinoma with level III thrombus in the inferior vena cava. *The Journal of urology*. 2002;168(4 Pt 1):1374-7.
132. Gonzalez J. Update on surgical management of renal cell carcinoma with venous extension. *Current urology reports*. 2012;13(1):8-15.
133. Gonzalez J, Ciancio G. Caval thrombus in conjunction with renal tumors: indication for surgery and technical details. *Current urology reports*. 2014;15(11):451.
134. Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED, Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU international*. 2007;99(4):881-6.
135. Simone G, Leonardo C, Papalia R, Guaglianone S, Gallucci M. Laparoscopic ureterolysis and omental wrapping. *Urology*. 2008;72(4):853-8.
136. Abaza R. Robotic surgery and minimally invasive management of renal tumors with vena caval extension. *Current opinion in urology*. 2011;21(2):104-9.
137. Gonzalez J, Angulo J, Ciancio G. Surgical management of renal cell cancer with tumor thrombus through an exclusive transabdominal approach. *Archivos espanoles de urologia*. 2011;64(3):297-309.
138. Vaidya A, Ciancio G, Soloway M. Surgical techniques for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava. *The Journal of urology*. 2003;169(2):435-44.
139. Gonzalez J, Shirodkar SP, Ciancio G. [Multivisceral organ procurement for transplantation derived mobilization manoeuvres: very helpful auxiliary techniques in the excision of large retroperitoneal masses]. *Archivos espanoles de urologia*. 2011;64(3):257-66.
140. Ciancio G, Gonzalez J, Shirodkar SP, Angulo JC, Soloway MS. Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava: step-by-step description. *European urology*. 2011;59(3):401-6.
141. Zini L, Destrieux-Garnier L, Leroy X, Villers A, Haulon S, Lemaitre L, et al. Renal vein ostium wall invasion of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumor thrombus: prediction by renal and vena caval vein diameters and prognostic significance. *The Journal of urology*. 2008;179(2):450-4; discussion 4.
142. Shirodkar SP, Ciancio G, Soloway MS. Vascular stapling of the inferior vena cava: further refinement of techniques for the excision of extensive renal cell carcinoma with unresectable vena-caval involvement. *Urology*. 2009;74(4):846-50.
143. Gonzalez J, Gorin MA, Garcia-Roig M, Ciancio G. Inferior vena cava resection and reconstruction: technical considerations in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *Urologic oncology*. 2014;32(1):34.e19-26.

144. Nguyen HG, Tilki D, Dall'Era MA, Durbin-Johnson B, Carballido JA, Chandrasekar T, et al. Cardiopulmonary Bypass has No Significant Impact on Survival in Patients Undergoing Nephrectomy and Level III-IV Inferior Vena Cava Thrombectomy: Multi-Institutional Analysis. *The Journal of urology*. 2015;194(2):304-8.
145. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9633):139-44.
146. Gawande AA, Thomas EJ, Zinner MJ, Brennan TA. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery*. 1999;126(1):66-75.
147. Kable AK, Gibberd RW, Spigelman AD. Adverse events in surgical patients in Australia. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*. 2002;14(4):269-76.
148. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for Safe Surgery 2009: Safe Surgery Saves Lives. Geneva: World Health Organization

World Health Organization.; 2009.

149. Vincent C, Moorthy K, Sarker SK, Chang A, Darzi AW. Systems approaches to surgical quality and safety: from concept to measurement. *Annals of surgery*. 2004;239(4):475-82.
150. Clavien PA, Dindo D. Surgeon's intuition: is it enough to assess patients' surgical risk? *World journal of surgery*. 2007;31(10):1909-11.
151. Veen MR, Lardenoye JW, Kastelein GW, Breslau PJ. Recording and classification of complications in a surgical practice. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1999;165(5):421-4; discussion 5.
152. Kane RL. Approaching the outcomes question. *Understanding health care outcomes research*. 1997:1-15.
153. Sokol DK, Wilson J. What is a surgical complication? *World journal of surgery*. 2008;32(6):942-4.
154. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Roupret M, Truss M. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *European urology*. 2012;61(2):341-9.
155. Patard JJ. Renal cell carcinoma with inferior vena cava invasion: an orphan disease? *European urology*. 2006;50(2):208-10.
156. Gonzalez J, Gorin MA, Ciancio G. Long-term survival after radical surgery for renal cell carcinoma with tumour thrombus. *BJU international*. 2013;111(3):E8-9.
157. Fink AS, Campbell Jr DA, Mentzer Jr RM, Henderson WG, Daley J, Bannister J, et al. The National Surgical Quality Improvement Program in non-veterans administration hospitals: initial demonstration of feasibility. *Annals of surgery*. 2002;236(3):344.
158. Bertges DJ, Shackford SR, Cloud AK, Stiles J, Stanley AC, Steinhilber G, et al. Toward optimal recording of surgical complications: concurrent tracking compared to the discharge data set. *Surgery*. 2007;141(1):19-31.
159. Dindo D, Hahnloser D, Clavien PA. Quality assessment in surgery: riding a lame horse. *Annals of surgery*. 2010;251(4):766-71.
160. Baniel J, Bihle R, Wahle GR, Foster RS. Splenic rupture during occlusion of the porta hepatis in resection of tumors with vena caval extension. *The Journal of urology*. 1994;151(4):992-4.
161. Sweeney P, Wood CG, Pisters LL, Slaton JW, Vaporciyan A, Munsell M, et al. Surgical management of renal cell carcinoma associated with complex inferior vena caval thrombi. *Urologic oncology*. 2003;21(5):327-33.
162. Parra J, Drouin SJ, Hupertan V, Comperat E, Bitker MO, Roupret M. Oncological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: a single-centre experience. *European journal of surgical oncology : the*

journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2011;37(5):422-8.

163. Burt M. Inferior vena caval involvement by renal cell carcinoma. Use of venovenous bypass as adjunct during resection. *The Urologic clinics of North America*. 1991;18(3):437-44.

164. Staehler G, Brkovic D. The role of radical surgery for renal cell carcinoma with extension into the vena cava. *The Journal of urology*. 2000;163(6):1671-5.

165. Tongaonkar HB, Dandekar NP, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat MR. Renal cell carcinoma extending to the renal vein and inferior vena cava: results of surgical treatment and prognostic factors. *Journal of surgical oncology*. 1995;59(2):94-100.

166. Martinez-Salamanca JI, Huang WC, Millan I, Bertini R, Bianco FJ, Carballido JA, et al. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. *European urology*. 2011;59(1):120-7.

167. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, Kleid MD, Shuch B, Zomorodian N, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *The Journal of urology*. 2007;178(4 Pt 1):1189-95; discussion 95.

168. Sidana A, Goyal J, Aggarwal P, Verma P, Rodriguez R. Determinants of outcomes after resection of renal cell carcinoma with venous involvement. *International urology and nephrology*. 2012;44(6):1671-9.

169. Tilki D, Nguyen HG, Dall'Era MA, Bertini R, Carballido JA, Chromecki T, et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *European urology*. 2014;66(3):577-83.

170. Hedderich GS, O'Connor RJ, Reid EC, Mulder DS. Caval tumor thrombus complicating renal cell carcinoma: a surgical challenge. *Surgery*. 1987;102(4):614-21.

171. Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2009;181(2):486-90; discussion 91.

172. Rigaud J, Hetet JF, Braud G, Battisti S, Le Normand L, Glemain P, et al. Surgical care, morbidity, mortality and follow-up after nephrectomy for renal cancer with extension of tumor thrombus into the inferior vena cava: retrospective study since 1990s. *European urology*. 2006;50(2):302-10.

173. Margulis V, Master VA, Cost NG, Leibovich BC, Joniau S, Kuczyk M, et al. International consultation on urologic diseases and the European Association of Urology international consultation on locally advanced renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(4):673-83.

174. Chowdhury UK, Mishra AK, Seth A, Dogra PN, Honnakere JH, Subramaniam GK, et al. Novel techniques for tumor thrombectomy for renal cell carcinoma with intraatrial tumor thrombus. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(5):1731-6.

175. Lubahn JG, Sagalowsky AI, Rosenbaum DH, Dikmen E, Bhojani RA, Paul MC, et al. Contemporary techniques and safety of cardiovascular procedures in the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(6):1289-95.

176. Zisman A, Pantuck AJ, Chao DH, Wieder JA, Dorey F, Said JW, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus: is cytoreductive nephrectomy for advanced disease associated with an increased complication rate? *The Journal of urology*. 2002;168(3):962-7.

177. Shuch B, Larochele JC, Onyia T, Vallera C, Margulis D, Pantuck AJ, et al. Intraoperative thrombus embolization during nephrectomy and tumor thrombectomy: critical analysis of the University of California-Los Angeles experience. *The Journal of urology*. 2009;181(2):492-8; discussion 8-9.

178. Abel EJ, Wood CG, Eickstaedt N, Fang JE, Kenney P, Bagrodia A, et al. Preoperative pulmonary embolism does not predict poor postoperative outcomes in patients with renal cell carcinoma and venous thrombus. *The Journal of urology*. 2013;190(2):452-7.
179. Ayyathurai R, Garcia-Roig M, Gorin MA, Gonzalez J, Manoharan M, Kava BR, et al. Bland thrombus association with tumour thrombus in renal cell carcinoma: analysis of surgical significance and role of inferior vena caval interruption. *BJU international*. 2012;110(11 Pt B):E449-55.
180. Helmreich RL, Davies JM. Anaesthetic simulation and lessons to be learned from aviation. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1997;44(9):907-12.
181. Healey AN, Undre S, Vincent CA. Developing observational measures of performance in surgical teams. *Quality & safety in health care*. 2004;13 Suppl 1:i33-40.
182. de Leval MR, Carthey J, Wright DJ, Farewell VT, Reason JT. Human factors and cardiac surgery: a multicenter study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000;119(4 Pt 1):661-72.
183. Carthey J, de Leval MR, Reason JT. The human factor in cardiac surgery: errors and near misses in a high technology medical domain. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;72(1):300-5.
184. Catchpole KR, Giddings AE, Wilkinson M, Hirst G, Dale T, de Leval MR. Improving patient safety by identifying latent failures in successful operations. *Surgery*. 2007;142(1):102-10.
185. Epstein RM, Hundert EM. Defining and assessing professional competence. *Jama*. 2002;287(2):226-35.
186. Ahmed K, Ashrafian H, Hanna GB, Darzi A, Athanasiou T. Assessment of specialists in cardiovascular practice. *Nature reviews Cardiology*. 2009;6(10):659-67.
187. Carter BN. The fruition of Halsted's concept of surgical training. *Surgery*. 1952;32(3):518-27.
188. Gonzalez J. [Editorial. The character and experience the art of surgery]. *Archivos espanoles de urologia*. 2011;64(3):153-5.
189. Ericsson KA. Deliberate practice and the acquisition and maintenance of expert performance in medicine and related domains. *Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges*. 2004;79(10 Suppl):S70-81.
190. Yule S, Flin R, Paterson-Brown S, Maran N. Non-technical skills for surgeons in the operating room: a review of the literature. *Surgery*. 2006;139(2):140-9.
191. Gawande AA, Zinner MJ, Studdert DM, Brennan TA. Analysis of errors reported by surgeons at three teaching hospitals. *Surgery*. 2003;133(6):614-21.
192. Joshi S, Gorin MA, Ayyathurai R, Ciancio G. Development of a surgical safety checklist for the performance of radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *Patient safety in surgery*. 2012;6(1):27.
193. Rogers SO, Jr., Gawande AA, Kwaan M, Puopolo AL, Yoon C, Brennan TA, et al. Analysis of surgical errors in closed malpractice claims at 4 liability insurers. *Surgery*. 2006;140(1):25-33.
194. Greenberg CC, Regenbogen SE, Studdert DM, Lipsitz SR, Rogers SO, Zinner MJ, et al. Patterns of communication breakdowns resulting in injury to surgical patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(4):533-40.
195. Lingard L, Espin S, Whyte S, Regehr G, Baker GR, Reznick R, et al. Communication failures in the operating room: an observational classification of recurrent types and effects. *Quality & safety in health care*. 2004;13(5):330-4.
196. Kurpad R, Kim W, Rathmell WK, Godley P, Whang Y, Fielding J, et al. A multidisciplinary approach to the management of urologic malignancies: does it influence diagnostic and treatment decisions? *Urologic oncology*. 2011;29(4):378-82.
197. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Annals of surgery*. 2004;240(6):1074-84; discussion 84-5.

198. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2006;8(4):259-65.
199. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):Cd004929.
200. Basse L, Werner M, Kehlet H. Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection? *Regional anesthesia and pain medicine*. 2000;25(5):498-501.
201. Zaouter C, Kaneva P, Carli F. Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2009;34(6):542-8.
202. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):Cd004318.
203. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
204. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-e50S.
205. Woodruff DY, Van Veldhuizen P, Muehlebach G, Johnson P, Williamson T, Holzbeierlein JM. The perioperative management of an inferior vena caval tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *Urologic oncology*. 2013;31(5):517-21.
206. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e227S-e77S.
207. Klipfel J, Jacobson TM, Havel M. Radical nephrectomy with inferior vena cava (IVC) thrombectomy: implications for post-operative nursing care. *Urologic nursing*. 2010;30(6):347-52.
208. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, Susani M, Waldert M, Seitz C, et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *The Journal of urology*. 2006;176(3):896-9.
209. Almoudaris AM, Burns EM, Mamidanna R, Bottle A, Aylin P, Vincent C, et al. Value of failure to rescue as a marker of the standard of care following reoperation for complications after colorectal resection. *The British journal of surgery*. 2011;98(12):1775-83.
210. Ghaferi AA, Osborne NH, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital characteristics associated with failure to rescue from complications after pancreatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;211(3):325-30.
211. Gorin MA, Gonzalez J, Garcia-Roig M, Ciancio G. Transplantation techniques for the resection of renal cell carcinoma with tumor thrombus: a technical description and review. *Urologic oncology*. 2013;31(8):1780-7.
212. Loffroy R, Rao P, Ota S, Geschwind JF. Renal artery embolisation prior to radical nephrectomy for renal cell carcinoma: when, how and why? *The British journal of radiology*. 2010;83(991):630; author reply 1-2.
213. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*. 2009;74(1):154-9.

214. Wellons E, Rosenthal D, Schoborg T, Shuler F, Levitt A. Renal cell carcinoma invading the inferior vena cava: use of a "temporary" vena cava filter to prevent tumor emboli during nephrectomy. *Urology*. 2004;63(2):380-2.
215. Kappa SF, Morgan TM, Keegan KA, Cookson MS. Inferior vena cava filter strut perforation discovered during right robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy. *Urology*. 2012;79(4):e49-50.
216. Chandra PA, Nwokolo C, Chuprun D, Chandra AB. Cardiac tamponade caused by fracture and migration of inferior vena cava filter. *Southern medical journal*. 2008;101(11):1163-4.
217. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Soreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European journal of anaesthesiology*. 2011;28(8):556-69.
218. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001;280(4):E576-83.
219. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):Cd004423.
220. Noblett SE, Watson DS, Huong H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2006;8(7):563-9.
221. Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, Soop M, Rooyackers O, Nygren J, et al. Randomized clinical trial of the effect of preoperative oral carbohydrate treatment on postoperative whole-body protein and glucose kinetics. *The British journal of surgery*. 2007;94(11):1342-50.
222. De Oliveira GS, Jr., Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2011;115(3):575-88.
223. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009;13(3):569-75.
224. Vlug MS, Bartels SA, Wind J, Ubbink DT, Hollmann MW, Bemelman WA. Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012;14(8):1001-8.
225. Kehlet H. Postoperative ileus--an update on preventive techniques. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2008;5(10):552-8.
226. Lawindy SM, Kurian T, Kim T, Mangar D, Armstrong PA, Alsina AE, et al. Important surgical considerations in the management of renal cell carcinoma (RCC) with inferior vena cava (IVC) tumour thrombus. *BJU international*. 2012;110(7):926-39.
227. Mythen M. Fit for surgery? *Anesthesia and analgesia*. 2011;112(5):1002-4.
228. Galloway M. Insertion and placement of central catheters in the oncology patient. *Seminars in oncology nursing*. 2010;26(2):102-12.
229. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, et al. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *British journal of anaesthesia*. 2012;108(1):53-62.
230. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(7):843-51.
231. Senagore AJ, Emery T, Luchtefeld M, Kim D, Dujovny N, Hoedema R. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directed administration of

balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Diseases of the colon and rectum*. 2009;52(12):1935-40.

232. Oikawa T, Shimazui T, Johraku A, Kihara S, Tsukamoto S, Miyanaga N, et al. Intraoperative transesophageal echocardiography for inferior vena caval tumor thrombus in renal cell carcinoma. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2004;11(4):189-92.

233. Ciancio G, Shirodkar SP, Soloway MS, Livingstone AS, Barron M, Salerno TA. Renal carcinoma with supradiaphragmatic tumor thrombus: avoiding sternotomy and cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;89(2):505-10.

234. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet (London, England)*. 1981;2(8242):363.

235. Benson DD, Beck AW, Burdine MS, Brekken R, Silliman CC, Barnett CC, Jr. Accumulation of pro-cancer cytokines in the plasma fraction of stored packed red cells. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012;16(3):460-8.

236. Weber RS, Jabbour N, Martin RC, 2nd. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(1):34-45.

237. Waters JH, Yazer M, Chen YF, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. *Transfusion*. 2012;52(10):2167-73.

238. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(12):1706-15.

239. Tanner J, Swarbrook S, Stuart J. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(1):Cd004288.

240. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):Cd001181.

241. Grabe M, Botto H, Cek M, Tenke P, Wagenlehner FM, Naber KG, et al. Preoperative assessment of the patient and risk factors for infectious complications and tentative classification of surgical field contamination of urological procedures. *World journal of urology*. 2012;30(1):39-50.

242. Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(11):Cd004122.

243. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4):Cd005199.

244. Ciancio G, Vaidya A, Soloway M. Early ligation of the renal artery using the posterior approach: a basic surgical concept reinforced during resection of large hypervascular renal cell carcinoma with or without inferior vena cava thrombus. *BJU international*. 2003;92(4):488-9.

245. Gorin MA, Garcia-Roig M, Shirodkar SP, Gonzalez J, Ciancio G. Modified surgical technique for the management of renal cell carcinoma with level I or II tumor thrombus. *Urology*. 2012;79(2):478-81.

246. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Annals of surgery*. 1989;210(5):649-52.

247. Hoffmann K, Weigand MA, Hillebrand N, Buchler MW, Schmidt J, Schemmer P. Is venovenous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature. *Clinical transplantation*. 2009;23(1):1-8.

248. Joshi S, Gorin MA, Ciancio G. Release of the inferior vena cava ligament during caval thrombectomy causing tumor thrombus embolization. *Urologia internationalis*. 2013;90(4):490-2.

249. Kang Y. Hemodynamic changes during intra-abdominal organ transplantation. *Transplantation proceedings*. 1993;25(4):2583-7.

250. Griffith BP, Shaw BW, Jr., Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE. Venovenous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1985;160(3):270-2.

251. Gurusamy KS, Koti R, Pamecha V, Davidson BR. Venovenous bypass versus none for liver transplantation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(3):Cd007712.
252. Ngaage DL. Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2003;24(4):557-70.
253. Schneider M, Hadaschik B, Hallscheidt P, Jakobi H, Fritz M, Motsch J, et al. Manual repositioning of intra-atrial kidney cancer tumor thrombus: a technique reducing the need for cardiopulmonary bypass. *Urology*. 2013;81(4):909-14.
254. Mazzola A, Gregorini R, Villani C, Colantonio LB, Giancola R, Gravina GL, et al. Cavoatrial tumor thrombectomy with systemic circulatory arrest and antegrade cerebral perfusion. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(4):1564-5.
255. Wotkowicz C, Libertino JA, Sorcini A, Mourtzinos A. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU international*. 2006;98(2):289-97.
256. Cost NG, Delacroix SE, Jr., Sleeper JP, Smith PJ, Youssef RF, Chapin BF, et al. The impact of targeted molecular therapies on the level of renal cell carcinoma vena caval tumor thrombus. *European urology*. 2011;59(6):912-8.
257. Bex A, Clarke N. Targeted caval cytoreduction: solid foundations or shifting sands? *European urology*. 2011;59(6):919-20; discussion 21-2.
258. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *European urology*. 2010;58(3):398-406.
259. Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, Hofmann F, Marconi L, Dabestani S, et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *European urology*. 2016;70(2):265-80.
260. Martinez-Salamanca JI, Linares E, Gonzalez J, Bertini R, Carballido JA, Chromecki T, et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Current urology reports*. 2014;15(5):404.
261. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
262. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
263. Ciancio G, Vaidya A, Shirodkar S, Manoharan M, Hakky T, Soloway M. En bloc mobilization of the pancreas and spleen to facilitate resection of large tumors, primarily renal and adrenal, in the left upper quadrant of the abdomen: techniques derived from multivisceral transplantation. *European urology*. 2009;55(5):1106-11.
264. Whitson JM, Reese AC, Meng MV. Population based analysis of survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *Urologic oncology*. 2013;31(2):259-63.
265. Toren P, Abouassaly R, Timilshina N, Kulkarni G, Alibhai S, Finelli A. Results of a national population-based study of outcomes of surgery for renal tumors associated with inferior vena cava thrombus. *Urology*. 2013;82(3):572-7.
266. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *The Journal of urology*. 1991;145(1):20-3; discussion 3-4.
267. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(1):5-29.
268. Wagner B, Patard JJ, Mejean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *European urology*. 2009;55(2):452-9.

269. Westesson KE, Klink JC, Rabets JC, Fergany AF, Klein EA, Stephenson AJ, et al. Surgical outcomes after cytoreductive nephrectomy with inferior vena cava thrombectomy. *Urology*. 2014;84(6):1414-9.
270. Patil MB, Montez J, Loh-Doyle J, Cai J, Skinner EC, Schuckman A, et al. Level III-IV inferior vena caval thrombectomy without cardiopulmonary bypass: long-term experience with intrapericardial control. *The Journal of urology*. 2014;192(3):682-8.
271. Casey RG, Raheem OA, Elmusharaf E, Madhavan P, Tolan M, Lynch TH. Renal cell carcinoma with IVC and atrial thrombus: a single centre's 10 year surgical experience. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2013;11(6):295-9.
272. Dominik J, Moravek P, Zacek P, Vojacek J, Brtko M, Podhola M, et al. Long-term survival after radical surgery for renal cell carcinoma with tumour thrombus extension into the right atrium. *BJU international*. 2013;111(3 Pt B):E59-64.
273. Ali AS, Vasdev N, Shanmuganathan S, Paez E, Dark JH, Manas D, et al. The surgical management and prognosis of renal cell cancer with IVC tumor thrombus: 15-years of experience using a multi-specialty approach at a single UK referral center. *Urologic oncology*. 2013;31(7):1298-304.
274. Vergo DC, Loeser A, Kocot A, Spahn M, Riedmiller H. Tumor thrombus of inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma - clinical and oncological outcome of 50 patients after surgery. *BMC research notes*. 2012;5:5.
275. Spiess PE, Kurian T, Lin HY, Rawal B, Kim T, Sexton WJ, et al. Preoperative metastatic status, level of thrombus and body mass index predict overall survival in patients undergoing nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy. *BJU international*. 2012;110(11 Pt B):E470-4.
276. Hyams ES, Pierorazio PM, Shah A, Lum YW, Black J, Allaf ME. Graft reconstruction of inferior vena cava for renal cell carcinoma stage pT3b or greater. *Urology*. 2011;78(4):838-43.
277. Zastrow S, Leike S, Oehlschlager S, Grimm MO, Wirth M. Surgery for renal cell cancer extending into the inferior vena cava - evaluation of survival and perioperative complications using a standardized classification system. *BJU international*. 2011;108(9):1439-43.
278. Helfand BT, Smith ND, Kozlowski JM, Eskandari MK. Vena cava thrombectomy and primary repair after radical nephrectomy for renal cell carcinoma: single-center experience. *Annals of vascular surgery*. 2011;25(1):39-43.
279. Kaag MG, Toyen C, Russo P, Cronin A, Thompson RH, Schiff J, et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. *BJU international*. 2011;107(9):1386-93.
280. Shuch B, Crispin PL, Leibovich BC, LaRochelle JC, Pouliot F, Pantuck AJ, et al. Cardiopulmonary bypass and renal cell carcinoma with level IV tumour thrombus: can deep hypothermic circulatory arrest limit perioperative mortality? *BJU international*. 2011;107(5):724-8.
281. Kulkarni JN, Acharya PU, Rizvi SJ, Somaya AC. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus: a teaching hospital experience. *Indian journal of cancer*. 2007;44(2):45-50.
282. Bastian PJ, Haferkamp A, Akbarov I, Albers P, Muller SC. Surgical outcome following radical nephrectomy in cases with inferior vena cava tumour thrombus extension. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2005;31(4):420-3.
283. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, Harrell F, Jr., Wells N, Chang SS, et al. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1897-902.
284. Jibiki M, Iwai T, Inoue Y, Sugano N, Kihara K, Hyochi N, et al. Surgical strategy for treating renal cell carcinoma with thrombus extending into the inferior vena cava. *Journal of vascular surgery*. 2004;39(4):829-35.

285. Gallucci M, Borzomati D, Flammia G, Alcini A, Albino G, Caricato M, et al. Liver harvesting surgical technique for the treatment of retro-hepatic caval thrombosis concomitant to renal cell carcinoma: perioperative and long-term results in 15 patients without mortality. *European urology*. 2004;45(2):194-202.
286. Kurzer E, Leveillee R, Bird V. Obesity as a risk factor for complications during laparoscopic surgery for renal cancer: multivariate analysis. *Journal of endourology*. 2006;20(10):794-9.
287. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1999;134(1):36-42.
288. McLaughlin JC, Sarma AV, Wallner LP, Dunn RL, Campbell DA, Montie JE, et al. Preoperative and intraoperative risk factors associated with 30-day morbidity following urological surgery: the National Surgical Quality Improvement Program. *The Journal of urology*. 2006;176(5):2179-86; discussion 86.
289. Mooney JF, Ranasinghe I, Chow CK, Perkovic V, Barzi F, Zoungas S, et al. Preoperative estimates of glomerular filtration rate as predictors of outcome after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2013;118(4):809-24.
290. Kallman DA, King BF, Hattery RR, Charboneau JW, Ehman RL, Guthman DA, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI and venacavography. *Journal of computer assisted tomography*. 1992;16(2):240-7.
291. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *Journal of computer assisted tomography*. 2005;29(1):64-8.
292. Haddad AQ, Leibovich BC, Abel EJ, Luo JH, Krabbe LM, Thompson RH, et al. Preoperative multivariable prognostic models for prediction of survival and major complications following surgical resection of renal cell carcinoma with suprahepatic caval tumor thrombus. *Urologic oncology*. 2015;33(9):388.e1-9.
293. Rabbani F, Hakimian P, Reuter VE, Simmons R, Russo P. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1057-61.
294. Ciancio G, Soloway M. Resection of the abdominal inferior vena cava for complicated renal cell carcinoma with tumour thrombus. *BJU international*. 2005;96(6):815-8.
295. Zini L, Haulon S, Decoene C, Amara N, Villers A, Biserte J, et al. Renal cell carcinoma associated with tumor thrombus in the inferior vena cava: surgical strategies. *Annals of vascular surgery*. 2005;19(4):522-8.
296. Gonzalez J, Ciancio G. Increased risk of preoperative venous thromboembolism in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus: comment. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(4):577-8.
297. Cata JP, Gottumukkala V. Blood transfusion practices in cancer surgery. *Indian journal of anaesthesia*. 2014;58(5):637-42.
298. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *Jama*. 1988;260(12):1743-8.
299. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009;250(2):187-96.
300. Visser A, Geboers B, Gouma DJ, Goslings JC, Ubbink DT. Predictors of surgical complications: A systematic review. *Surgery*. 2015;158(1):58-65.
301. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.

302. Lue K, Russell CM, Fisher J, Kurian T, Agarwal G, Luchey A, et al. Predictors of Postoperative Complications in Patients Who Undergo Radical Nephrectomy and IVC Thrombectomy: A Large Contemporary Tertiary Center Analysis. *Clinical genitourinary cancer*. 2016;14(1):89-95.
303. Hennis PM, Kroeze SG, Bosch JL, Jans JJ. Impact of comorbidity on complications after nephrectomy: use of the Clavien Classification of Surgical Complications. *BJU international*. 2012;110(5):682-7.
304. Borregales LD, Adibi M, Thomas AZ, Wood CG, Karam JA. The role of neoadjuvant therapy in the management of locally advanced renal cell carcinoma. *Therapeutic advances in urology*. 2016;8(2):130-41.
305. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplantation proceedings*. 2006;38(3):812-4.
306. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(4):271-89.
307. Schefft P, Novick AC, Straffon RA, Stewart BH. Surgery for renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. *The Journal of urology*. 1978;120(1):28-31.
308. Marshall VF, Middleton RG, Holswade GR, Goldsmith EI. Surgery for renal cell carcinoma in the vena cava. *The Journal of urology*. 1970;103(4):414-20.
309. Ciancio G, Manoharan M, Katkooori D, De Los Santos R, Soloway MS. Long-term survival in patients undergoing radical nephrectomy and inferior vena cava thrombectomy: single-center experience. *European urology*. 2010;57(4):667-72.
310. Marsh CL, Lange PH. Application of liver transplant and organ procurement techniques to difficult upper abdominal urological cases. *The Journal of urology*. 1994;151(6):1652-6.
311. Ciancio G, Hawke C, Soloway M. The use of liver transplant techniques to aid in the surgical management of urological tumors. *The Journal of urology*. 2000;164(3 Pt 1):665-72.
312. Martin RC, 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Annals of surgery*. 2002;235(6):803-13.
313. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *Jama*. 2007;297(3):278-85.
314. Silberstein JL, Adamy A, Maschino AC, Ehdaie B, Garg T, Favaretto RL, et al. Systematic classification and prediction of complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU international*. 2012;110(9):1276-82.