

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LA  
SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO EN  
EL CÁNCER RENAL DE CÉLULAS  
CLARAS DESPUÉS DE LA  
NEFRECTOMÍA RADICAL**

**D. Francisco Javier Díaz Goizueta**

**TESIS DOCTORAL**

**Junio de 2018**



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

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en la supervivencia a largo plazo en el cáncer renal de células claras después de la nefrectomía radical”, realizada por D. Francisco Javier Díaz Goizueta, 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 11 de junio de 2018.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



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

CERTIFICA:

Que D. Francisco Javier Díaz Goizueta ha realizado bajo sudirección el trabajo titulado “Factores que influyen en la supervivencia a largo plazo en el cáncer renal de células claras después de la nefrectomía radical”, 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 11 de junio de 2018.

Fdo. Prof. Dra. Dña. María Fernanda Lorenzo Gómez



A mi mujer, a mis padres, a mis hermanas y a mis hijas...



## AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible este trabajo.

A mi directora, la Dra. Dña. María Fernanda Lorenzo Gómez, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto a nivel profesional como personal. Por su espectacular capacidad de trabajo, por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio. Por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo.

Al Dr. D. Ángel Gil Vicente, amigo y colega. Por su total disponibilidad, amabilidad y apoyo constante en la realización de esta tesis.

A todos los colaboradores del grupo de investigación multidisciplinar, por su ardua labor y rigor científico.

A todos mis compañeros del curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto

A mi padre, que ha sido siempre mi ejemplo a seguir.

A mi familia por ser el estímulo de mis proyectos y por su entrega.

A mi mujer Conchi, por su apoyo incondicional en cualquier momento, por estar siempre a mi lado.

A mis hijas, que son mi fuente de inspiración cada día.



## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I.INTRODUCCIÓN</b>  | <b>17</b> |
| 1.Cáncer de riñón de células claras                            | 19        |
| 1.1.Definición   | 19        |
| 1.2.Epidemiología  | 19        |
| 1.3.Etiología. Factores de riesgo                              | 25        |
| 1.4.Diagnóstico  | 30        |
| 1.5.Clasificación y estadiaje                                  | 40        |
| 1.6.Anatomía patológica  | 42        |
| 1.7.Tratamiento  | 46        |
| 1.7.1.Tratamiento de la enfermedad localizada                  | 46        |
| 1.7.2.Tratamiento alternativo mínimamente invasivo             | 48        |
| 1.7.3.Vigilancia   | 49        |
| 1.7.4.Terapia Neoadyuvante                                     | 49        |
| 1.7.5.Terapia adyuvante  | 53        |
| 1.7.6.Tratamiento del carcinoma de células renales metastático | 55        |
| 1.8.Pronóstico   | 65        |
| 1.8.1.Factores pronósticos anatómicos                          | 65        |
| 1.8.2.Factores pronósticos histológicos                        | 66        |

|  |    |
|--|----|
| 1.8.3.Factores pronósticos moleculares                               | 66 |
| 1.8.4.Factores pronósticos clínicos                                  | 66 |
| 1.8.5.Modelos pronósticos integrados                                 | 67 |
| 2.Nefrectomía radical  | 69 |
| 2.1.Técnica quirúrgica   | 0  |
| 2.2.Nefrectomía radical laparoscópica                                | 78 |
| 2.2.1.Abordaje transperitoneal.                                      | 79 |
| 2.2.2.Abordaje retroperitoneal.                                      | 79 |
| 2.2.3Abordaje con asistencia manual                                  | 80 |
| 3.Seguimiento tras cirugía radical                                   | 80 |
| 3.1.Protocolos de supervivencia                                      | 82 |
| 3.2.Tiempo de seguimiento  | 85 |
| 3.3. Principales esquemas de seguimiento propuestos en la literatura | 86 |
| <b>II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>                                      | 91 |
| Hipótesis  | 93 |
| Objetivos  | 93 |
| <b>III.MATERIAL Y MÉTODO</b>   | 95 |
| 1.Generalidades  | 97 |
| 2.Instalaciones  | 97 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.Método   | 98  |
| 3.1.Selección muestral                                 | 98  |
| 3.2.Diseño del estudio                                 | 98  |
| 3.3.Grupos de estudio                                  | 98  |
| 3.4.Variable estudiadas                                | 98  |
| 3.5.Tamaño muestral                                    | 105 |
| 4.Consentimientos informados                           | 105 |
| 5.Análisis estadístico                                 | 105 |
| 6.Conflicto de intereses                               | 106 |
| <b>IV.RESULTADOS</b>                                   | 107 |
| 1.Edad   | 109 |
| 2.Índice de masa corporal (IMC)                        | 111 |
| 3.Diámetro del tumor                                   | 113 |
| 4.Estadio pTNM   | 122 |
| 5.Escala ASA   | 134 |
| 6.Sexo   | 140 |
| 7.Síntomas de inicio                                   | 146 |
| 8.Anatomía patológica. Marcadores inmunohistoquímicos. | 154 |
| 9.Antecedentes médicos                                 | 178 |

|   |     |
|---|-----|
| 10.Antecedentes quirúrgicos                       | 185 |
| 11.Tratamientos concomitantes                     | 188 |
| 12.Evolución oncológica                           | 196 |
| 13.Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía | 199 |
| 14.Mortalidad y supervivencia                     | 214 |
| <b>V.DISCUSIÓN</b>                                | 223 |
| 1.Incidencia y prevalencia                        | 225 |
| 2.Etiología. Factores de riesgo                   | 226 |
| 3.Síntomas de inicio                              | 231 |
| 4.Diámetro del tumor                              | 233 |
| 5.Clasificación y estadiaje                       | 235 |
| 6.Anatomía patológica                             | 236 |
| 7.Tratamiento médico post nefrectomía             | 240 |
| 8.Evolución oncológica                            | 242 |
| 9.Mortalidad                                      | 243 |
| <b>VI.CONCLUSIONES</b>                            | 245 |
| <b>VII.BIBLIOGRAFÍA</b>                           | 249 |
| <b>VIII.ANEXOS</b>                                | 273 |
| Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto      | 275 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Anexo 2. Leyenda de figuras | 277 |
| Anexo 3. Leyenda de tablas  | 281 |



## **I. INTRODUCCIÓN**



## **1. Cáncer renal de células claras**

### **1.1. Definición**

Cáncer se define como enfermedad neoplásica con transformación de las células que proliferan de manera anormal e incontrolada (1). Otra acepción más simple es la de tumor maligno (2).

Por lo tanto, podemos definir el cáncer de células renales como aquella enfermedad en la que se produce una transformación de las células del parénquima renal, las cuales proliferan de manera anormal e incontrolada, pudiendo afectar a órganos vecinos y diseminarse a otras partes del cuerpo. La definición de cáncer renal de células claras es anatomopatológica y se caracteriza por un patrón histológico determinado, cuya característica principal es la presencia, en muchas de sus células, de un citoplasma claro, vacío y no teñido con la hematoxilina-eosina, así como una membrana citoplasmática muy bien definida.

### **1.2. Epidemiología.**

Más del 90% de los tumores de riñón tienen su origen en el parénquima renal (3) La mayoría de estos tumores son carcinomas de células renales (CCR). Este término alberga multitud de tipos tumorales, muy heterogéneos, con diferente evolución clínica, desde los más indolentes a los más agresivos. Existe una clasificación histopatológica de los mismos, siendo el tipo de células claras el más frecuente (75-80%).

#### **1.2.1. Incidencia y prevalencia**

El cáncer renal representa aproximadamente un 2% de todas las neoplasias a nivel mundial (4). Es la undécima más frecuente en hombres y la decimoquinta en mujeres, constituyendo la decimotercera neoplasia maligna más común, con aproximadamente 271.000 casos nuevos diagnosticados en EE.UU. durante 2008 (5).

Se ha observado en los últimos años un aumento en el diagnóstico de CCR, siendo estos

tumores generalmente diagnosticados incidentalmente en estadios localizados y asintomáticos (6).

A pesar de los avances en el diagnóstico, especialmente con la mejora de las técnicas de imagen , aproximadamente un 20-30% de todos los pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica. Además, otro 20% de individuos tratados con intención curativa presentarán recidiva local o desarrollarán un carcinoma metastásico durante el seguimiento (7).

En EE.UU. la incidencia aumentó un 2,6% por año entre 1997 y 2007, y se estima que más de 58.000 hombres y mujeres fueron diagnosticados de cáncer de riñón en 2010 (8). El cáncer de riñón es la séptima (4% del total de cánceres) patología maligna en hombres y la octava (3%) entre las mujeres de EE.UU. en 2010 (9). Las tasas de incidencia de CCR en EE.UU. han aumentado de manera constante desde hace más de 3 décadas, siendo este aumento más significativo entre los afroamericanos que en los caucásicos. En EE.UU. la incidencia de CCR difiere entre las poblaciones raciales y étnicas.

Un estudio reciente objetivó un aumento general de las tasas de incidencia de cáncer renal (2,39%), debido principalmente al significativo incremento en la incidencia de CCR localizado (4,29%) entre 1988 y 2006 (10).

La incidencia global de cáncer de riñón ha aumentado progresivamente desde la década de los 70. En 2008 se estimó que el cáncer de riñón afectaba a cerca de 270.000 personas en todo el mundo (11).

En Europa existen algunas diferencias en cuanto a las tasas de incidencia de CCR en el tiempo, manteniéndose altas tasas en varios países de Europa central y oriental, mientras que en otros como Suecia, Polonia, Finlandia y los Países Bajos, por ejemplo, se ha producido un descenso (tabla 1).

En otros países del norte de Europa, excepto el Reino Unido, las tasas de incidencia han tendido a disminuir o estabilizarse (12). En España se ha producido un aumento de la incidencia hasta el año 2000, según datos de los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP). En un reciente estudio presentado en el LXXVII Congreso Nacional de Urología 2012, realizado en colaboración con trece centros nacionales, la estimación de la tasa de incidencia cruda fue de 10,02 cánceres renales por cada 100.000 habitantes/año (13).

| <b>País</b> | <b>Incidencia<br/>Hombres</b> | <b>Incidencia<br/>Mujeres</b> | <b>Mortalidad<br/>Hombres</b> | <b>Mortalidad<br/>Mujeres</b> |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Rep. Checa  | 33.6                          | 15                            | 12.6                          | 5.3                           |
| Lituania    | 24.8                          | 11                            | 11.9                          | 4.3                           |
| Estonia     | 24.2                          | 9.5                           | 12.3                          | 1.9                           |
| Letonia     | 26.1                          | 13.2                          | 12.4                          | 4.3                           |
| Islandia    | 21.6                          | 10.4                          | 10.2                          | 4.4                           |
| Polonia     | 15.5                          | 7.1                           | 8.7                           | 3.4                           |
| Francia     | 15.9                          | 5.7                           | 6.3                           | 2.5                           |
| Hungría     | 17.2                          | 6.5                           | 8.4                           | 3.4                           |
| Austria     | 18.0                          | 9.1                           | 6.3                           | 3.1                           |
| Irlanda     | 13.4                          | 9.1                           | 5.3                           | 3.2                           |
| Bélgica     | 16.2                          | 8.3                           | 4.9                           | 2.8                           |
| Alemania    | 21.7                          | 10.2                          | 7.6                           | 3.1                           |
| Eslovaquia  | 20.6                          | 10.5                          | 10.4                          | 4.3                           |
| Eslovenia   | 18.2                          | 6.4                           | 7.3                           | 3.2                           |
| Luxemburgo  | 9.6                           | 9.7                           | 3.9                           | 3                             |
| Finlandia   | 13.8                          | 8.3                           | 6.1                           | 2.8                           |
| Italia      | 15.2                          | 6.1                           | 5                             | 2                             |
| Noruega     | 15.3                          | 7.5                           | 6                             | 2.8                           |

|               |      |     |     |     |
|---------------|------|-----|-----|-----|
| Grecia        | 10   | 4.3 | 4.4 | 1.9 |
| Dinamarca     | 13   | 6.9 | 6.3 | 3.2 |
| Reino Unido   | 13.1 | 6.2 | 6.4 | 3.1 |
| Holanda       | 13.3 | 7.0 | 8.9 | 4.2 |
| Chipre        | 6.9  | 2.6 | 2.5 | 1   |
| Malta         | 8.4  | 2.2 | 7.9 | 3.2 |
| Suecia        | 10.8 | 6.6 | 6.2 | 3.6 |
| Bulgaria      | 12.4 | 6.2 | 4.1 | 1.2 |
| España        | 12.3 | 4.4 | 4.6 | 1.7 |
| Suiza         | 13.6 | 5.6 | 5.2 | 2.1 |
| Portugal      | 7.2  | 3.4 | 3.5 | 1.2 |
| Rumania       | 8.1  | 4.2 | 4.4 | 1.8 |
| Unión Europea | 15.8 | 7.1 | 6.5 | 2.7 |

Tabla 1. Tasas de incidencia y mortalidad por cáncer renal en países de la Unión Europea en 2008 (tasa por cada 100000 habitantes ajustada a la edad) (14).

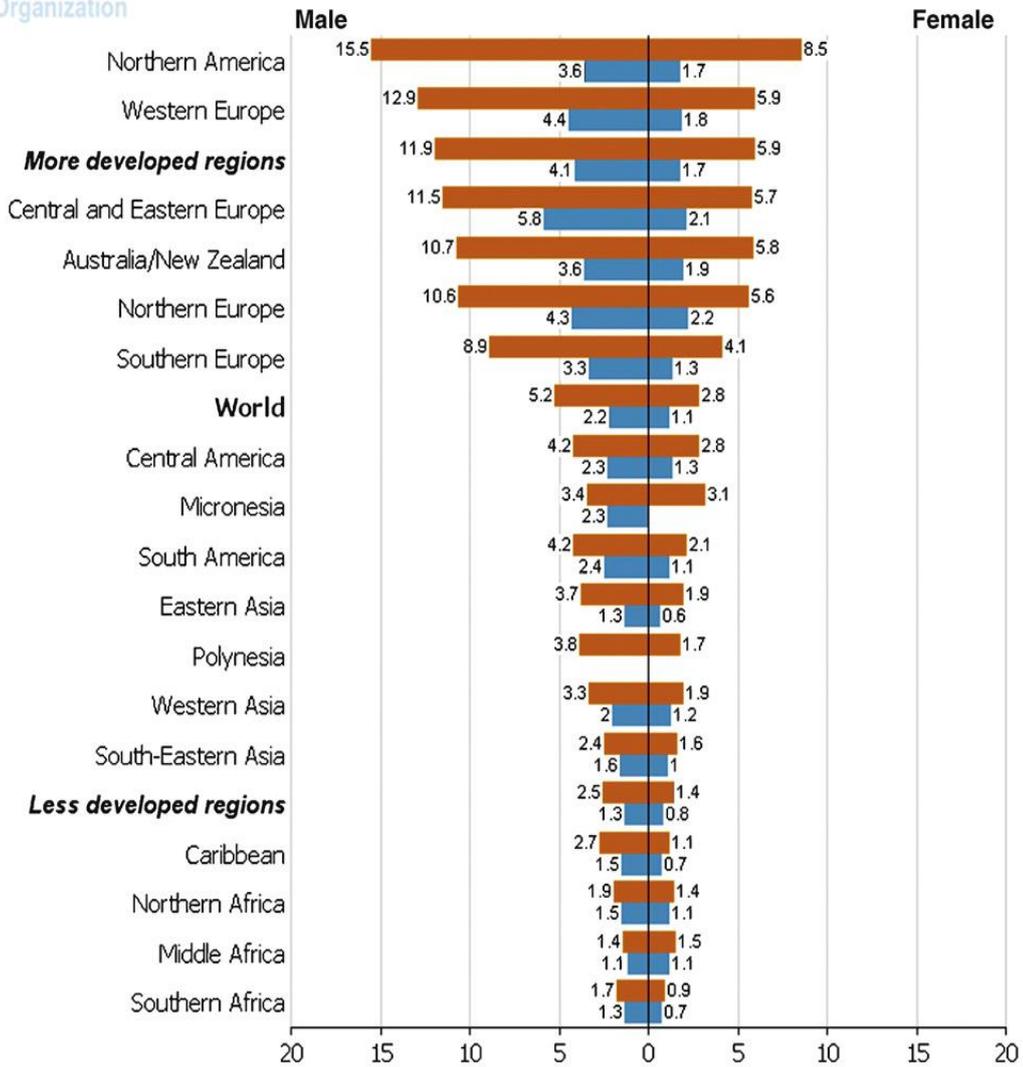
### **1.2.2.Mortalidad**

La tasas de mortalidad por cáncer de riñón han reflejado la misma tendencia que las tasas de incidencia, salvo en las últimas décadas, donde se ha objetivado un menor incremento de ésta respecto de la incidencia.

La tasa de mortalidad estimada a nivel mundial en 2008 es de alrededor de 116.000, que corresponde al 1,5% de todas las muertes por cáncer. De la misma manera que la incidencia, la mortalidad varía considerablemente entre las diferentes regiones (11) siendo más altas en América del Norte, Australia/Nueva Zelanda y Europa (Fig. X) (5).

### Kidney

ASR (W) per 100,000, all ages



GLOBOCAN 2008 (IARC) (17.6.2011)

■ Incidence  
■ Mortality

Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad de cáncer renal según género en los diferentes continentes (15).

En 2008, el número estimado de muertes por cáncer de riñón-específicas en la UE fue de 39.300 (16). La tasa de mortalidad global para el cáncer de riñón en los países de la UE ha aumentado hasta finales de 1980 y principios de 1990. A partir de entonces, las tasas se han estabilizado o disminuido. En general, estas reducciones fueron más notables en los hombres de mediana edad de Europa Occidental. En la década de 2000 hubo una

diferencia de hasta 3 veces mayor en la mortalidad por cáncer renal en Europa, correspondiendo las tasas más altas a los países bálticos y República Checa, y las más bajas a Grecia, España, Portugal y Rumania (17).

En EE.UU. se estima que en el año 2010 se produjeron 13.000 muertes por cáncer de riñón, lo que corresponde a la décima causa de muerte por tumores malignos. Entre mediados de 1970 y mediados de 1990, la mortalidad por cáncer de riñón aumentó a pesar del aumento de la proporción de los tumores localizados, detectados incidentalmente. Esto podría ser explicado, en parte, por un aumento en general de la incidencia de cáncer renal en todos sus estadios, incluyendo el avanzado (18). El diagnóstico de CCR de tamaño más pequeño y en estadios más precoces probablemente ha contribuido a la reciente estabilización observada en la mortalidad, tanto en EE.UU. como también en muchos países de Europa.

### **1.2.3. Supervivencia**

Las tasas de supervivencia relativa para el cáncer de riñón son más altas en EE.UU. que en Europa (19). De 2000 a 2002, respecto a los datos de 47 registros de cáncer europeos (EUROCare-4), la supervivencia relativa a 5 años para el cáncer de riñón fue de 55,7% comparado con el 62,6% recogido de 13 registros americanos (SEER) (20). En los países nórdicos, la supervivencia relativa ha aumentado en todos ellos desde 1964 a 2003. En EE.UU. la tasa de supervivencia relativa a 5 años aumentó desde 1983 hasta 2002 en todos los estados. En un nuevo informe de reevaluación de datos del SEER, incluyendo CCR diagnosticados entre 1988-2006, la supervivencia relativa a 5 años para todos los estadios del CCR aumentó de 63,7% en 1988 al 73,9% en 2002. Para la enfermedad localizada, las tasas de supervivencia aumentaron del 91,7% en 1988 al 92,8% en 2002, mientras que se mantuvieron sin cambios en el tiempo para la enfermedad metastásica regional (del 63,7 al 64,2%) y a distancia (del 12,1 al 11,9%) (10).

### **1.3. Etiología. Factores de riesgo**

El CCR puede desarrollarse de manera esporádica o como reflejo de un síndrome familiar en enfermedades hereditarias, tales como la enfermedad de von Hippel-Lindau, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, el carcinoma de células renales papilar familiar y el síndrome hereditario de leiomiomatosis y carcinoma de células renales (21).

Dentro del estilo de vida se perfilan importantes factores de riesgo, como la obesidad, la hipertensión y sus fármacos y el tabaquismo (22, 23)

#### -Tabaquismo

El hábito de fumar aumenta el riesgo de CCR que parece estar relacionado con la cantidad de tabaco que se fuma. Si se deja de fumar el riesgo disminuye, pero tarda muchos años para alcanzar el nivel de riesgo de un no fumador.

En un estudio realizado se observó un aumento del riesgo de CCR 30% entre los fumadores de 20 o más paquetes-año en comparación con los no fumadores. Este hallazgo es consistente con los de los estudios de casos y controles (24) (25). Los estudios de cohortes también han informado de asociaciones positivas entre el tabaquismo y la incidencia de cáncer renal (26) (27) o la mortalidad (28) (29). Para los fumadores de 20 o más paquetes-año, se observó un aumento del riesgo más significativo cuando el grupo de referencia incluye tanto los no fumadores y los fumadores de menos de 20 paquetes-año (29)

Yuan et al. encontraron que, en comparación con los fumadores actuales, los que habían dejado de fumar por más de 10 años experimentaron una reducción del riesgo de CR 30% (30).

Parker et al. Informaron sobre una reducción del 50 % en el riesgo entre los que habían dejado de fumar durante 30 años o más, en comparación con los fumadores actuales (31).

#### -Obesidad

Las personas que tienen sobrepeso tienen un riesgo ya que pueden inducir cambios en hormonas fundamentales para el desarrollo de CCR.

Se ha planteado la hipótesis de la obesidad influir en la carcinogénesis renal a través de mecanismos vinculados a la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia resultante, y las concentraciones alteradas de adipocitocinas, produciendo una respuesta inflamatoria crónica (32, 33). Otros han postulado que la peroxidación lipídica es un importante mediador de la carcinogénesis renal lo que sugiere que los subproductos de la peroxidación de lípidos pueden formar alteraciones del ADN que conducen a mutación (34). Esta vía puede explicar el riesgo mayor de cáncer renal en las personas obesas, así como aquellos con una historia de hipertensión (34).

## -Factores genéticos y hereditarios

1.Enfermedad de von Hippel – Lindau: es un síndrome neoplásico hereditario caracterizado por hemangioblastomas retinianos y del SNC, carcinoma renal de células claras y feocromocitoma (35). El gen VHL es un gen supresor, codifica una proteína con dos isoformas responsables de la acción antitumoral del gen (36). En condiciones normales, la proteína produce la inactivación de los factores inductores de hipoxia, su ausencia, por el contrario, hace que esos factores inductores de la hipoxia se establezcan en la célula e induzcan la activación transcripcional de una amplia serie de factores reguladores de la angiogénesis, del ciclo celular y del crecimiento celular (36). La presencia de estos factores en el medio son los que en definitiva llevan al desarrollo de los tumores y quistes típicos de esta enfermedad (36). El CCR de células claras asociado a la enfermedad de von Hippel-Lindau suele ser con frecuencia multifocal, bilateral y quístico, y aparece en edades más tempranas, por lo cual habrá que pensar en esta enfermedad cuando nos encontremos con tumores renales con estas características en personas más jóvenes de lo esperado (37).

2.CR de células claras de tipo familiar: se define como tal a aquellos casos de CCR de células claras que afecta a dos o más familiares de primer grado y tienden a ser tumores únicos y confinados al riñón. Existen muy pocos casos descritos en la literatura (38) y no se ha detectado aún la mutación responsable. En estos tumores están ausentes las mutaciones de la línea germinal del gen VHL y todo tipo de translocaciones detectables en el cromosoma 3 (38).

3.CR asociado al Síndrome de Birt-Hogg-Dubé: es una enfermedad autosómica dominante que consiste en una tríada de lesiones cutáneas compuesta por fibrofolliculomas, tricoodiscomas y acrocordones (39), a la que se le añaden con cierta frecuencia neumotórax espontáneos, neoplasias colorrectales y diversos tipos de carcinomas renales entre los que predominan los carcinomas de células cromóforas (40). Aproximadamente el 9% de los carcinomas renales desarrollados en este síndrome son carcinomas de células claras indistinguibles histológicamente de las variedades esporádicas (41). La alteración genética se localiza en el cromosoma 17 (42). Los análisis

moleculares de los carcinomas de células claras desarrollados en esta enfermedad muestran pérdidas en 3p y mutaciones en el gen de la enfermedad de von Hippel-Lindau (41).

#### -Hipertensión arterial

Algunos estudios han sugerido que ciertos fármacos usados en el tratamiento de la hipertensión arterial pueden aumentar el riesgo de CR, pero resulta difícil saber si la afección o el fármaco, o ambos pueden ser la causa del aumento en el riesgo.

Los mecanismos biológicos que subyacen a la asociación del cáncer renal con la hipertensión no son aún muy claros; las hipótesis incluyen la peroxidación de lípidos y formación de especies reactivas de oxígeno (34, 43) y un máximo de regulación de los factores inducibles por hipoxia debido a la hipoxia renal crónica que acompaña a la hipertensión (43-45). Una fuente de controversia ha sido si la asociación del cáncer con la hipertensión renal surge de la propia hipertensión o de la utilización de medicamentos antihipertensivos. Aunque los fármacos antihipertensivos se han asociado con riesgo elevado de cáncer renal, estudios recientes han llegado a la conclusión de que es probable confundida por una historia de hipertensión (34, 43-45).

#### -Fármacos

El phenacetin, un analgésico que fue popular en el pasado se ha asociado con el cáncer de células renales (46). Debido a que este medicamento no ha estado disponible en los EE.UU. desde hace más de 20 años, ya no aparenta representar un factor de riesgo importante.

Un estudio de casos y controles encontró una asociación positiva con el riesgo de CCR (46, 47). En dicho estudio se demostró una asociación positiva similar con otros analgésicos como la aspirina, el paracetamol y fenacetina. Un estudio retrospectivo de cohortes en Dinamarca con la base de datos de recetas encontró que la prescripción de AINEs sin aspirina se asoció con la incidencia (47) y la mortalidad (48) de cáncer de riñón.

Estos analgésicos son frecuentes y a menudo muy utilizados por las personas con artritis reumatoide (AR). Estudios entre los pacientes con AR que evaluaron la incidencia de

cáncer no han encontrado un mayor riesgo de CCR, aunque la historia de la exposición al analgésico en el estudio era un poco limitada (49)

El uso de diuréticos parece otorgar a los individuos un mayor riesgo de cáncer renal, aunque en algunos estudios no se ha llegado a especificar el fármaco relacionado. (50).

#### -Enfermedad renal avanzada

Se ha informado del aumento de riesgo de sufrir cáncer de células renales en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, pacientes en hemodiálisis a largo plazo, así como después de un trasplante renal (51) // (52). También se ha sugerido un aumento del riesgo de cáncer de células renales en pacientes con enfermedad renal quística adquirida (53). Se ha demostrado además un elevado riesgo de un segundo cáncer de células renales primario entre los supervivientes de un cáncer previo (54) así como el aumento del riesgo de CCR bilateral metacrónico con una menor edad de diagnóstico (55),

Una mayor vigilancia de estos pacientes podría contribuir en un mayor diagnóstico de cáncer de células renales posteriores (55).

#### -Sexo y Raza

El CCR es aproximadamente dos veces más frecuente en los hombres que en las mujeres y parte de esta diferencia puede que se deba a que los hombres son más propensos a fumar y a estar expuestos en el trabajo a químicos que puedan causar cáncer.

Las personas de raza negra presentan un índice levemente mayor de cáncer de células renales.

#### -Actividad física

Dado que el gasto de energía es un factor directamente relacionado con el peso y la obesidad en los adultos, el papel de la actividad física en la carcinogénesis renal es plausible. Varios estudios (cohortes y casos-controles) han demostrado el impacto del trabajo y/o actividad física sobre el riesgo de CCR (56). No está claro si la asociación es independiente de la obesidad.

#### -Alimentación

Existe controversia en cuanto a la ingesta de carne y el riesgo de CCR, con multitud de estudios con resultados heterogéneos, sucediéndolo mismo en el consumo de hortalizas y

su efecto protector. Hay estudios que también sugieren una asociación entre los alimentos fritos y asados con el riesgo de CCR (57).

-Otros

Se han investigado otros factores etiológicos como virus, plomo e hidrocarburos, sin establecerse una clara relación etiológica (58). También se ha descartado ésta en el uso de paracetamol, aspirina y edulcorantes artificiales (59). Se ha comunicado una mayor incidencia de cáncer renal en pacientes previamente irradiados (60) y en supervivientes de tumor de Wilms, probablemente por la quimioterapia o la radioterapia previas (61).

#### **1.4.Diagnóstico.**

Entre el 25 y el 40% de los tumores renales se diagnostican como masas incidentales gracias a las mejoras en el diagnóstico por imagen, motivo por el cual también ha aumentado la tasa de incidencia en los últimos 30 años (62, 63).

La triada clásica de dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable sólo se encuentra en el 6-10% de los casos (64).

Sin embargo, es frecuente encontrar la presencia de síndromes paraneoplásicos (30%), como hipertensión, caquexia, pérdida ponderal, pirexia, neuromiopatía, amiloidosis, elevación de la VSG, anemia, disfunción hepática (síndrome de Stauffer), hipercalcemia, policitemia, etc. (65).

Es más rara la aparición como primera manifestación de la enfermedad de síntomas derivados de la enfermedad metastásica, como dolor óseo o tos persistente (65).

Se identifican síndromes paraneoplásicos en el 30% de los pacientes con CCR sintomáticos. Algunos pacientes sintomáticos debutan con síntomas de afectación metastásica, como dolor óseo o tos persistente (65-70).

|   |
|---|
| Hipertensión arterial                       |
| Caquexia                                    |
| Pérdida de Peso                             |
| Fiebre                                      |
| Neuromiopatía                               |
| Amiloidosis                                 |
| Velocidad de sedimentación globular elevada |
| Anemia                                      |
| Disfunción Hepática                         |
| Hipercalcemia                               |
| Policitema                                  |

Tabla 2. Síndromes paraneoplásicos más frecuentes (65).

#### 1.4.1.Exploración Física

La exploración física sólo tiene una utilidad limitada en el diagnóstico del CCR (64). Sin embargo, los hallazgos siguientes deberían desencadenar la práctica de exploraciones radiológicas:

- Masa abdominal palpable
- Adenopatía cervical palpable
- Varicocele que no se reduce
- Edema bilateral en las extremidades inferiores, indicativo de afectación venosa.

#### 1.4.2.Datos analíticos

Los parámetros analíticos evaluados con más frecuencia son creatinina sérica, filtración glomerular, hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, LDH y calcemia corregida (71-73).

En las situaciones siguientes ha de calcularse además la función renal bilateral (74-76):

- Cuando la función renal es clínicamente importante. Por ejemplo, en pacientes con un tumor en un solo riñón o con tumores bilaterales;
- Cuando la función renal se encuentra comprometida, como indica una concentración sérica elevada de creatinina;
- En los pacientes con riesgo de futuro deterioro renal por trastornos coexistentes, como por ejemplo: diabetes, pielonefritis crónica, enfermedad vasculorrenal, litiasis o poliquistosis renal.

#### 1.4.3.Estudios radiológicos

Como hemos dicho anteriormente hoy en día la mayoría de los tumores renales se descubren de forma incidental. Éstos se encuentran en estadios localizados y en muchas ocasiones corresponden a tumores de pequeño tamaño (menores de 3 cm), habitualmente asintomáticos. Los tumores sintomáticos difieren en muchos aspectos de los encontrados casualmente, siendo estos últimos de menor tamaño. Las pruebas de imagen contemporáneas disponibles para el diagnóstico y caracterización de las masas renales incluyen la ecografía, el TAC y las imágenes por resonancia magnética (RM) (77).

Aunque los métodos estructurales, como los mencionados, siguen siendo los más utilizados, las técnicas funcionales, como el PET-TAC, son cada vez más prometedoras y pueden aportar información relevante en la evaluación del cáncer renal.

Aproximadamente el 80% de las masas renales son tumores malignos. Sin embargo, hasta el 40% de los menores de 1 cm pueden ser lesiones benignas. Por otro lado, el 50% de los tumores malignos, especialmente los de pequeño tamaño, tienen en realidad un

comportamiento indolente (67). Esta circunstancia, unida al mejor conocimiento de la enfermedad y al desarrollo de técnicas ablativas mínimamente invasivas, ha hecho renacer el interés por la biopsia percutánea de las masas renales.

#### 1.4.3.1. Ecografía:

La ecografía es la prueba más ampliamente utilizada para el diagnóstico inicial de las enfermedades renales. Resulta una herramienta muy importante en la evaluación de tumores renales y sus principales ventajas son el bajo coste y la ausencia de radiación al paciente. La ecografía resulta especialmente útil para diferenciar masas renales quísticas de sólidas y para hacer el seguimiento de las lesiones quísticas complejas.

Los signos ecográficos de sospecha en una lesión quística son el engrosamiento de la pared mayor de 2 mm, la existencia de tabiques numerosos o engrosados y la presencia de calcificaciones o flujo vascular. La aparición de alguno de estos signos debe ser contrastada con las imágenes de la TAC o RM. La mayor limitación de la ecografía en el diagnóstico de las masas renales se produce en tumores de pequeño tamaño. Comparado con las imágenes de la TAC, la ecografía sólo detecta el 58% de las lesiones menores de 2 cm. Además, las distintas variantes histológicas de los tumores renales también producen diferencias en las imágenes ecográficas obtenidas.

Se ha estudiado la posibilidad de diferenciar los diferentes subtipos histológicos de los CCR en base a sus diferencias en la ecogenicidad. Por ejemplo, el carcinoma de células renales tipo papilar, tiende a ser hipo o isoecogénico en su mayoría, aunque ocasionalmente puede ser hiperecogénico. Los tumores renales pequeños se presentan como hiperecogénicos hasta en el 2% de los casos y pueden ser confundidos con angiomiolipomas hasta en un tercio de los casos, cuando son menores de 3 cm.

Recientemente se ha demostrado que la administración de contraste iv ecográfico puede mejorar la detección y también la caracterización de las lesiones renales sólidas y quísticas complejas. La medición mediante un software de la curva de captación y eliminación del contraste sonográfico podría ser útil para caracterizar a los tumores renales sólidos y también para clasificar con mayor exactitud a las lesiones quísticas (78).

Todas las lesiones sólidas renales y las quísticas sin características de quiste simple requieren una evaluación con imágenes de una TAC o RM.

#### 1.4.3.2. Tomografía computarizada

Actualmente, la TAC es la prueba de imagen más ampliamente utilizada para la detección y caracterización de las masas renales, y es la prueba de elección para este cometido. Además, los actuales equipos de TAC pueden dar imágenes inmediatas en los planos coronal, sagital y hacer reconstrucciones tridimensionales útiles para la planificación quirúrgica. Se han comunicado sensibilidad y especificidad del 95%, utilizando la técnica adecuada. Ésta incluye las siguientes fases: un rastreo inicial en fase simple, para determinar la presencia de calcificaciones o de tejido graso dentro del tumor. Una fase córtico-medular, que ayuda a la identificación de la lesión y a definir el patrón de realce tras la administración de contraste, además de permitir caracterizar la anatomía vascular. Y una fase de eliminación, útil para identificar la posible afectación del tumor a los sistemas colectores.

##### 1.4.3.2.1. Caracterización de los tumores renales

###### - Tumores sólidos

El realce con contraste intravenoso es el dato más importante para la caracterización de un tumor sólido. El 90% de los carcinomas de células claras son hipervasculares y heterogéneos, mientras que el 75% de los tumores de tipo papilar son hipovasculares. Un patrón de realce mixto generalmente corresponde a células claras. Los oncocitomas pueden tener características similares al carcinoma de células renales, tanto en las características morfológicas como en el patrón de realce. Los hallazgos angiográficos típicos de los oncocitomas son un patrón en “rueda radiada”, un reforzamiento homogéneo y un halo regular bien definido. Ninguno de estos hallazgos es específico y un carcinoma de células renales puede tener alguna o todas estas características clásicas. La presencia macroscópica de grasa es característica de un angiomiolipoma (AML); sin embargo, hay que recordar que existen AML con mínimo contenido de grasa. Se ha descrito a la porción sólida de los AML como hiperdensa y homogénea en fase simple, con reforzamiento homogéneo. Algunos de los hallazgos de los AML se solapan con los descritos para cáncer renal. En el caso de identificar una masa renal pequeña (<3 cm), con reforzamiento homogéneo, puede ser difícil diferenciar un AML con componente graso mínimo de un CCR.

#### - Tumores quísticos

El sistema de clasificación Bosniak evalúa a las masas quísticas de acuerdo con las características que éstas presentan en la TAC, estableciendo en ellas la probabilidad de que las lesiones sean malignas. La categoría I corresponde a los quistes simples. Las de categoría II son aquellas lesiones quísticas benignas con mínimo grado de complejidad; como septos finos y calcificaciones. La categoría IIF se utiliza para lesiones con mayor grado de complejidad, como pueden ser septos gruesos; estas lesiones requieren seguimiento posterior. Lesiones con calcificaciones groseras se clasifican dentro de la categoría III. También aquellas masas indeterminadas con pared gruesa e irregular. Cuando una lesión quística presenta un componente sólido que refuerza, se considera como categoría IV, generalmente de origen maligno. Los quistes complejos clasificados como 3 ó 4 requieren extirpación quirúrgica dado el alto riesgo de corresponder a tumores malignos (79).

#### 1.4.3.3. Resonancia magnética

Las imágenes por RM son útiles para la detección y caracterización de las lesiones renales sólidas y quísticas, con similar eficacia que la TAC. Resulta una alternativa útil en pacientes con alergia a contrastes iodados y no produce radiaciones. Además, las técnicas avanzadas de imagen con RM, como las secuencias de difusión, pueden aportar datos de función y estructura de los tejidos.

La RM presenta muchas ventajas con respecto a otras modalidades en la detección y estadificación de las neoplasias renales, debido a su elevado contraste tisular, a la posibilidad de estudio multiplanar directo y a la disponibilidad de un medio de contraste no nefrotóxico y de excreción renal. El estudio actual mediante RM de las masas renales debe incluir las secuencias siguientes:

- a) Una secuencia ponderada en T1, con y sin eco de gradiente de fase, para identificar grasa macro y microscópica en un tumor renal.
- b) Una secuencia ponderada en T2, con eco de espín rápido, de disparo único, útil para evaluar la anatomía general, el sistema colectorrenal y la complejidad de una lesión renal quística.
- c) Una secuencia ponderada en T1, con contraste dinámico y con supresión grasa.

Para obtener imágenes dinámicas con contraste, habitualmente se realizan secuencias con eco de gradiente rápido antes y después de administrar un contraste durante las fases arterial, córtico-medular y nefrográfica para evaluar la presencia y, eventualmente, el patrón de captación en una masa renal.

Las imágenes de RM resultan fiables para evaluar masas renales pequeñas, debido a su mayor capacidad de discriminación tisular, y la eliminación del efecto de pseudorealce que se produce en estos casos con las imágenes de TAC.

Los tumores renales sólidos en la RM son característicamente isointensos o ligeramente hipointensos en las imágenes ponderadas en T1, aunque algunos contienen hemorragia o un componente lipídico y muestran hiperintensidad en T1. Los carcinomas de células claras pueden contener lípidos intracelulares y muestran una pérdida de señal focal o difusa en las imágenes en fase opuesta, lo que no siempre indica que se trata de un angiomiolipoma. Los tumores corticales renales tienden a ser ligeramente hiperintensos en las imágenes ponderadas en T2 y muestran una captación variable en las obtenidas con contraste dinámico. Los quistes simples son hipointensos en las imágenes ponderadas en T1 e hiperintensos en las ponderadas en T2. Aunque algunos quistes complejos presentan una señal T1 más alta y una señal T2 más baja debido a hemorragia o material proteináceo. No debe haber captación en los quistes después de administrar el contraste. La identificación de la presencia de captación de contraste resulta esencial para diagnosticar una neoplasia renal sólida (80).

#### 1.4.3.4.PET-TAC

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) ha mejorado de manera significativa la habilidad para caracterizar el fenotipo tumoral. La PET es una técnica de imagen que se basa en la detección de la energía emitida por radioisótopos administrados al paciente de manera exógena. Estos trazadores son sustancias que permiten evaluar diferentes funciones biológicas sin alterar el entorno.

La 2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) es el trazador más utilizado en las aplicaciones oncológicas de la PET. Al igual que la glucosa, la FDG es captada por las células tumorales que tienen un aumento en el transporte celular y en el metabolismo de la glucosa. Su avididad por el trazador depende del grado de expresión de proteínas transportadoras de glucosa en la membrana y de la expresión de la hexocinasa. La FDG

fosforiladano se metaboliza, permaneciendo en el interior celular, lo que permite su detección (81).

La integración de la TAC y de la PET en el sistema híbrido PET/TAC permite la adquisición de imágenes anatómicas y metabólicas en un solo estudio, combinando los beneficios de ambas modalidades y minimizando las limitaciones de cada una. Proporciona valores de sensibilidad y especificidad mayores que cada uno de sus componentes por separado. El FDG-PET/TAC está siendo utilizado cada vez más para la estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con otras neoplasias, aunque su papel en el cáncer renal es controvertido (81).

El papel de la PET/TAC en la detección y estadificación del cáncer renal está limitado por su pobre sensibilidad y por el conocimiento de que muchos tumores renales primarios tienen bajos niveles de captación de la FDG. Cualquier actividad metabólica detectada en una masa renal exige mayor investigación. Un quiste renal simple no debe tener captación, observando un área de hipocaptación. Se ha descrito una sensibilidad global de 77% para la detección de tumores primarios.

La certeza diagnóstica de la PET-TAC depende del grado de la diferenciación tumoral. Aunque resulta más importante la utilidad de la PET para la estadificación ganglionar. Aide y col. (82) realizaron un estudio prospectivo para evaluar la habilidad del FDG-PET en la caracterización del cáncer renal y para detectar metástasis a distancia en pacientes no tratados y en pacientes post-nefrectomía. El resultado fue que el FDG-PET tenía mayor sensibilidad para la detección de lesiones metastásicas, comparativamente con la TAC (82).

Toda esta información sugiere que el papel de la PET/TAC es únicamente como método complementario en la evaluación de casos problemáticos y cuando existe sospecha de enfermedad metastásica o recurrencia local tumoral. No se considera apropiado el uso del FDG-PET para caracterizar a una masa renal como benigna o maligna. En un futuro se espera que la utilización de trazadores diferentes a la FDG, como anticuerpos monoclonales marcados con radioisótopos, puedan proveer información adicional para establecer el diagnóstico in vivo y para definir el fenotipo tumoral (81) // (82).

#### 1.4.3.5. Biopsia de masas renales

La biopsia de masas renales tiene sus indicaciones más establecidas en casos en los que el resultado puede evitar la cirugía. Por ejemplo, la demostración de masas renales en el seno de una enfermedad diseminada de dudoso origen primario, linfoma o sospecha de absceso, precisan de la realización de una punción biopsica.

Cualquier tipo de cáncer puede producir metástasis en el riñón. En algunas series, entre el 8 y el 13% de las masas renales corresponden a metástasis; los más frecuentes son el cáncer de pulmón, colon, melanoma y el hepatocarcinoma. Por otro lado, la presentación de una masarenal irresecable o la sospecha de un linfoma puede precisar para su correcto manejo una caracterización histológica mediante punción biopsica.

Los resultados de los estudios clínicos iniciales sobre biopsia de masas renales concluyeron con un bajo valor predictivo negativo. Los factores más importantes que contribuyeron a la falta de exactitud de las biopsias con aguja fueron los errores de punción y la conocida heterogeneidad en la histología de las masas renales.

Resulta especialmente difícil para el anatomopatólogo la diferenciación entre el carcinoma de células renales con citoplasma granular o las variantes eosinofílicas del CCR cromóforo del oncocitoma, cuando se cuenta con una cantidad de material para estudio tan escaso. Además, los tumores renales presentan áreas necróticas o hemorrágicas en muchas ocasiones. La punción profunda o inadecuada en estas áreas puede generar material no válido para el análisis.

En general, los tumores pequeños producen errores por dificultad de identificación y punción, mientras que en tumores grandes, el problema es localizar la zona de tumor sin necrosis. En una serie de 115 biopsias con aguja se produjeron errores de punción en el 2,3% de los tumores con tamaño entre 4 y 6 cm, mientras que en tumores entre 1 y 3 cm o mayores de 6 cm este mismo error se produjo en el 13 y 12%, respectivamente (83).

En una revisión sobre biopsia de masas renales se analizaron los datos de estudios publicados antes de 2001 y posteriormente. Se recogieron 28 estudios de biopsia de masas renales con 2.474 pacientes en totalantes de 2001. En estos estudios, los falsos negativos fueron entre el 0 y el 25%. Aunque muchos de éstos contenían tejido necrótico, hemorrágico o riñón normal, por lo que deberían clasificarse más adecuadamente como biopsia insuficiente o fallida.

En un análisis conjunto de los datos de estos estudios se produjo error de punción en el 8,1%. El patólogo no fue capaz de caracterizar la lesión en el 5,6% y los falsos positivos

y negativos fueron, respectivamente, el 1,3 y 4%. Por tanto, en un 17,7% de las biopsias (8,1 + 5,6 + 4%) los resultados fueron negativos y la aproximación diagnóstica de la biopsia en conjunto corresponde en estos estudios al 81,9%.

En general, la mayoría de los autores utiliza aguja 18 gauge y se excluyen las biopsias de lesiones quísticas.

La sensibilidad y especificidad de la biopsia con aguja de masas renales es en series recientes del 70-100 y 100%, respectivamente, con una exactitud del 90% (83).

En una revisión de estudios clínicos posteriores a 2001 con un total de 362 pacientes, el 5,2 y el 3,8% de las biopsias fueron insuficientes o indeterminadas, respectivamente. En el 0,6% se produjeron falsos negativos y las complicaciones mayores fueron el 0,3% (83).

Volpe y cols. obtuvieron un 84% de biopsias suficientes para el diagnóstico. Además, en su estudio fue posible precisar el subtipo histológico y el grado en el 93 y el 68%, respectivamente de los cánceres detectados. La concordancia histopatológica fue del 100% en los individuos operados (84).

Algunos autores complementan la biopsia con punción aspiración con aguja fina (PAAF). Los resultados de aproximación diagnóstica para la PAAF son peores que los relativos a biopsia y se han publicado resultados con una alta tasa de falsos negativos y positivos. Sin embargo, otros grupos comunican buenos resultados y atribuyen esta diferencia a la falta de experiencia en la interpretación de las muestras.

La PAAF y biopsia con aguja parecen resultar complementarios. En el caso concreto de biopsias de masas quísticas esto parece ser especialmente cierto según algunos autores. No obstante, cuando existen lesiones quísticas bien caracterizadas las decisiones terapéuticas están bien definidas por la clasificación de Bosniak. En las lesiones quísticas, la probabilidad de error de punción es mayor que en lesiones sólidas y hay un pequeño pero real riesgo de rotura del quiste y eventualmente de diseminación maligna.

En conclusión, actualmente las biopsias renales tienen un alto grado de exactitud diagnóstica cuando se obtiene tejido adecuado para su análisis.

Este análisis puede diferenciar igualmente el subtipo histológico y facilitar en determinados casos las decisiones terapéuticas. Sin embargo, su utilización rutinaria no está comúnmente aceptada y las indicaciones deben seguir limitándose a lesiones en las que se sospeche un origen distinto del renal o bien en casos en los que se decida tratar mediante ablación percutánea en el momento de su realización.

### **1.5. Clasificación y Estadiaje.**

Todos los carcinomas de células renales son, por definición, adenocarcinomas derivados de las células epiteliales tubulares renales, principalmente de las células del túbulo contorneado proximal (85).

Esto se aplica fundamentalmente a las variantes de células claras y cromófila, ya que los otros subtipos parecen derivar de elementos más distales de las nefronas (85, 86).

Los CCR se clasifican según la extensión tumoral. Hasta el año 2009, la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union Internationale Contre le Cancer de 2002 era el sistema más empleado y clínicamente útil para la estadificación de los tumores renales (AJCC (2002) "Cancer staging Manual, Sixth edition.")

Sin embargo, en enero de 2010 se validó la séptima edición de dicha clasificación, con la subdivisión de los T2 en T2a y T2b y la reclasificación de la lesión adrenal, del compromiso de la vena renal y de los ganglios linfáticos (AJCC (2010) "Cancer Staging Manual, Seventh edition."). Esta edición ha sido revisada en varias ocasiones (87) con su última versión publicada en 2017 (Gospodarowicz, Brierley et al. 2017)

### T Tumor Primario

- TX El tumor primario no ha podido ser evaluado
- T0 No evidencia de tumor primario
- T1 Tumor < 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
  - o T1a Tumor < 4 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
  - o T1b Tumor > 4 cm pero < 7 cm en su mayor dimensión
- T2 Tumor > 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
  - o T2a Tumor > 7 cm pero < 10 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
  - o T2b Tumor > 10 cm, limitado al riñón
- T3 Tumor se extiende a las venas principales o la grasa perirrenal pero no la glándula suprarrenal ipsilateral o la fascia de Gerota
  - o T3a Tumor invade la vena renal o sus ramas segmentarias, o la grasa perirrenal y/o del seno renal pero sin afectar a la fascia de Gerota
  - o T3b Tumor se extiende por la vena cava por debajo del diafragma
  - o T3c Tumor se extiende por la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
- T4 Tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluye la extensión por contigüidad de la glándula suprarrenal ipsilateral)

### N Nódulos Linfáticos Regionales

- NX Ganglios linfáticos regionales no han podido ser evaluados
- N0 No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales

### M Metástasis a Distancia

- MX Metástasis a distancia no han podido ser evaluadas
- M0 No metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

Tabla 3. Clasificación TNM del carcinoma de células renales (88, 89).

Además del estadio, en todos los CCR debemos determinar el grado de Fuhrman, un grado exclusivamente nuclear que ha demostrado buena correlación con el pronóstico, constituyendo un factor independiente (90).

Clasifica los núcleos según su tamaño, la irregularidad de la membrana nuclear y la prominencia del nucleolo.

|  |
|--|
| Grado 1: Núcleos redondos, uniformes (aprox. 10 $\mu\text{m}$ ); nucléolos no visibles o inconspicuos a 400X                 |
| Grado 2: Núcleos más grandes (aprox. 15 $\mu\text{m}$ ) con contornos irregulares; se ven pequeños nucléolos a 400X          |
| Grado 3: Núcleos más grandes (aprox. 20 $\mu\text{m}$ ) con contornos más irregulares; nucléolos prominentes a 100X          |
| Grado 4: Características del grado 3 más núcleos pleomórficos o multilobulados, con o sin células fusiformes (sarcomatoides) |

Tabla 4. Clasificación del grado tumoral de Fuhrman (90)

### 1.6. Anatomía Patológica

Gracias al estudio anatomopatológico de los tumores renales se ha podido evidenciar distintos subtipos que proceden de diferentes partes de la nefrona, cada uno con una base genética y una biología tumoral propia (91).

Existe una clasificación según el tipo histológico publicada por la OMS en 2004 que diferencia los tumores benignos renales de los malignos según las características microscópicas de las células que los componen, determinando distintos pronósticos clínicos en cuanto a agresividad tumoral (92).

- Carcinoma de células claras (convencional)
- Carcinoma de células claras multilocular
- Carcinoma papilar
- Carcinoma cromóforo
- Carcinoma de conductos colectores de Bellini
- Carcinoma medular renal
- Carcinoma con translocación Xp11
- Carcinoma asociado con neuroblastoma
- Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
- Carcinoma de células renales inclasificable
- Adenoma papilar
- Oncocitoma
- Tumor inclasificable

Tabla 5 .Clasificación WHO/OMS del cáncer de células renales (93).

El carcinoma de células claras constituye el 70-80% de los CCR, constituyendo la variedad más frecuente (86). Su nombre deriva de la presencia mayoritaria de células con citoplasma claro (debido a la abundancia de lípidos y glucógeno intracitoplasmáticos), fundamentalmente en los tumores de bajo grado (86, 94). El patrón de crecimiento es en nidos acinares o sólidos, rodeados por una vascularización delicada y ramificada (86).

En el CCR de células claras es más frecuente su extensión tumoral al territorio venoso que el resto de subtipos histológicos (es más rara esta extensión en el subtipo papilar y en los oncocitomas (95).

A veces, entre las células claras puede observarse células con citoplasma eosinofílico con abundantes mitocondrias, llamadas células granulares, pudiendo ser exclusivas en los tumores de alto grado y derivando en la pérdida del patrón de crecimiento acinar típico (86, 94). El núcleo de las células con CCR de células claras puede mostrar morfologías variables. Esta morfología y sus irregularidades, así como la presencia de nucléolo, han definido el sistema de Furhman, que es la forma de graduar los carcinomas renales más

ampliamente extendida entre los patólogos de todo el mundo. (90) . Existen sin embargo intentos recientes para modificar en parte esta forma de asignar el grado histológico a los carcinomas renales (96, 97).

Las células se disponen formando nidos, estructuras alveolares, cordones y papilas, o tapizando quistes de tamaño variable. La disposición papilar del tumor no debe ser interpretada como carcinoma papilar ya que estos casos mantienen las alteraciones genéticas localizadas en el cromosoma 3.

En un 5% estas células degeneran en cambios sarcomatoides (98). Como en otros subtipos tumorales la diferenciación sarcomatoide en el carcinoma de células claras implica un peor pronóstico (99).

Los cambios sarcomatoides pueden aparecer en todos los tipos de carcinoma y en los tumores de la mucosa piélica (98). No hay evidencia de que aparezca de novo, por lo que no se clasifica como un tipo por sí mismo sino como un fenotipo celular, pero sí que se considera como una manifestación de alto grado del tipo del que se origina; incluso en ocasiones puede borrar el carcinoma anterior, debiendo categorizarse como tumor inclasificable (98). Histológicamente se caracteriza por células fusiformes con un patrón de crecimiento infiltrante, lo cual conlleva un comportamiento local y metastático agresivo y mal pronóstico (100).

Suele asociarse más a las variantes de células claras y cromóforo (101).

Algunos autores han demostrado un beneficio de la terapia multimodal en las tasas de supervivencia, asociando la cirugía a la inmunoterapia basada en interleucina -2 (IL-2) (100).

Podría ser útil el uso del mesilato de sunitinib en tumores que expresen c-kit, aunque la experiencia es reducida por el momento (102)

Sin embargo, como hemos comentado anteriormente, se caracteriza por un mal pronóstico, muriendo la mayoría de los pacientes en menos de un año (103).

La variante multilocular está constituida por quistes de tamaño variable, sin componente sólido acompañante. Los tabiques son de pared fina y están tapizados por células claras de morfología característica. La luz contiene un material acelular eosinófilo.

Desde el punto de vista genético, los CCR de células claras se caracterizan por la pérdida de material en el cromosoma 3p; el 50% muestra mutaciones somáticas en el gen von Hippel-Lindau (VHL) y otro 10-20% presenta hipermetilaciones en el mismo gen, que lo inactivan (98).

Los carcinomas renales de células claras, independientemente de si son familiares, asociados a enfermedad de VHL o esporádicos, coexpresan citoqueratinas de bajo peso molecular (CKs 8, 18, 19) y vimentina (104).

Esta doble tinción es característica, lo cual es un dato importante a la hora de valorar el origen tumoral en una metástasis a distancia de un primario desconocido. Asimismo, resulta positiva la inmunotinción con EMA, marcador de carcinoma renal (RCC), CD10 (fig. 15), CD13 (fig. 16), CD15 y MUC-1 (22). Como consecuencia de la alteración prácticamente genética del cromosoma 3 que subyace en todos los casos, la tinción con CA9 y con ciclina D1 también es positiva.

Ocasionalmente pueden ser positivas las tinciones con CEA, a-fetoproteína, proteína S-100, a-1-antitripsina y fosfatasa alcalina placentaria. Resultan negativas la CK7, CK14, 34betaE12, CK20, parvalbúmina, CD117, racemasa (p504S) y la e-cadherina (104).

Cabe mencionar además del CCR de células claras esporádico, el carcinoma renal de células claras asociado a la enfermedad Von Hippel-Lindau:

En general estos tumores están confinados al riñón (pT1/2). Las paredes de los quistes que constituyen estos tumores son fibrosas y están tapizadas por una o varias capas de células malignas. Éstas pueden estar ausentes, mostrando paredes desnudas o recubiertas de material fibrinohemático. A veces las células malignas están aplanadas y su visualización puede ser dificultosa. Las áreas quísticas alternan con nidos sólidos y en eso se diferencia del carcinoma de células claras variante multilocular, en el cual todo el tumor es típicamente macroquístico y sin áreas sólidas.

El patrón de crecimiento celular muestra también la peculiar distribución vascular capilar descrita anteriormente. Las células son poligonales y contienen un núcleo hiper cromático, sin nucleolo aparente. El perfil inmunohistoquímico es similar a los carcinomas de células claras esporádico. En definitiva, el carcinoma renal de células claras asociado a la enfermedad de von Hippel-Lindau es un carcinoma de células claras macroscópicamente sólido-quístico, multifocal y bilateral, de bajo grado histológico, que

se desarrolla en personas más jóvenes de lo habitual y que tiene mejor pronóstico que el tipo convencional.

## **1.7.Tratamiento.**

### **1.7.1.Tratamiento de la enfermedad localizada.**

La nefrectomía radical continúa siendo el único tratamiento curativo en los pacientes con CCR localizado, ofreciendo una oportunidad razonable de curación, sea cual sea la vía de abordaje quirúrgico utilizada (105).

La resección de la glándula suprarrenal no se recomienda si ésta es normal en la TAC preoperatoria, y si se descarta la invasión directa de la misma por un tumor del polo superior (106).

La cirugía conservadora de la nefrona consiste en la resección local completa de un tumor renal, dejando la mayor cantidad posible de parénquima funcional normal en el riñón afectado (107).

Las indicaciones absolutas de la nefrectomía parcial son la existencia de un riñón único anatómico o funcional y la existencia de un cáncer de células renales bilateral, constituyendo las indicaciones relativas la presencia de un riñón contralateral funcional pero afecto por alguna dolencia que pueda comprometer su función en el futuro y el diagnóstico de un tumor renal hereditario con un alto riesgo de desarrollar enfermedad bilateral (108, 109). También se ha demostrado su utilidad en pacientes con tumores menores de 4 cm de diámetro, en los que se consigue unas tasas de supervivencia total y libre de recidiva y/o metástasis similares a las de los pacientes sometidos a nefrectomía total (75, 110).

Se han descrito resultados oncológicos parecidos también en tumores de hasta 7 cm de diámetro con un margen quirúrgico mayor de 1 mm, aunque en estos casos se ha de intensificar en seguimiento por existir un mayor riesgo de recidiva local (111, 112).

A pesar de que la cirugía conservadora renal es más compleja que la radical, la tasa de complicaciones es asumible en centros especializados (75).

Además, se ha demostrado que el promedio de creatinina postoperatoria fue significativamente inferior en pacientes tratados con nefrectomía parcial (113). Algunos

autores insisten en la indicación de la cirugía conservadora, y en especial de la enucleación o tumorectomía, en tumores menores de 6 cm basándose en la teoría de que rara vez sobrepasan su pseudocápsula, justificándose la cirugía conservadora de parénquima aún en pacientes con riñón contralateral sano (114).

La nefrectomía radical laparoscópica ha surgido como una alternativa con menor morbilidad que la cirugía abierta, fundamentalmente en carcinomas de células renales localizados y de volumen bajo (menores de 8-10 cm) sin invasión local ni de los vasos venosos o linfadenopatía (115).

Se recomienda como tratamiento de referencia para los pacientes con un carcinoma de células renales en estadio T1-T2, y los resultados indican tasas de supervivencia sin cáncer equivalentes a las registradas utilizando la cirugía radical abierta (116).

Algunos estudios sugieren que los pacientes ancianos o con obesidad mórbida, con antecedentes de cirugía abdominal previa o con un tumor de gran tamaño también pueden verse beneficiados de la cirugía renal laparoscópica bajo una cuidadosa selección y en manos de cirujanos expertos (117, 118).

Se consideran contraindicaciones de la cirugía laparoscópica el mal estado general del paciente, la enfermedad severa cardíaca y/o pulmonar, la diátesis hemorrágica no controlada, el accidente cerebrovascular o cardiovascular reciente y la trombosis venosa profunda reciente (119).

También puede evaluarse la realización de nefrectomía parcial laparoscópica como alternativa a la vía abierta en tumores pequeños y periféricos, aunque se ha de tener en cuenta el mayor tiempo de isquemia caliente y las mayores complicaciones intra y postoperatorias en comparación con la cirugía abierta (120, 121).

Un estudio realizado a 1800 pacientes comparando la cirugía parcial abierta y laparoscópica concluye que, en pacientes debidamente seleccionados, la cirugía laparoscópica surge como una alternativa viable, con una menor pérdida sanguínea y estancia hospitalaria, aunque con los inconvenientes ya descritos (122).

Además se ha demostrado que la evolución de la función renal y los resultados oncológicos son equiparables (122).

La tasa de márgenes positivos también es similar a la encontrada en cirugía abierta (123).

La linfadenectomía se debería limitar a la región perihiliar con fines de estadificación, ya que es un factor pronóstico importante habitualmente asociado con escasa supervivencia (124).

Sin embargo, la linfadenectomía amplia no parece mejorar la supervivencia, ya que la diseminación linfática y sanguínea ocurre en la misma proporción, y porque el drenaje linfático renal es variable. Parece que sí se otorga un mejor pronóstico a los pacientes con enfermedad avanzada a los que se les aplica cirugía citorreductora y a los que a su vez se extirpan los ganglios macroscópicamente agrandados, presentando a su vez una mejor respuesta a la inmunoterapia postoperatoria (125).

Los factores de riesgo de compromiso linfático son el grado tumoral alto, el componente sarcomatoide, la necrosis tumoral histológica, los tumores mayores de 10 cm y el estadio tumoral pT3 ó pT4 (124).

Los pacientes que presentan trombo tumoral a nivel de vena renal o cava inferior presentan tumores de células renales de mayor grado y estadio, con mayor tendencia al desarrollo de metástasis ganglionares (126). En los pacientes sin enfermedad metastásica y con presencia de trombo a nivel de cava o con extensión craneal del mismo, se recomienda la trombectomía junto con la nefrectomía, aunque el pronóstico viene determinado por la mayor agresividad biológica y las metástasis a nivel regional más que por la presencia del trombo (127). La embolización del tumor primario está justificada en pacientes con hematuria macroscópica o con síntomas locales como dolor, aunque también puede aplicarse en pacientes con malas condiciones físicas para la resección quirúrgica o en las grandes masas metastásicas previa a la cirugía de las mismas (128).

### **1.7.2.Tratamiento alternativo mínimamente invasivo.**

Las técnicas mínimamente invasivas como la radiofrecuencia percutánea, la crioterapia, las microondas y la ablación focal por ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) se han propuesto como posibles alternativas al tratamiento quirúrgico en el carcinoma de células renales por presentar una reducción de la morbilidad, la aplicación de la terapia en consulta externa y la posibilidad de tratar al paciente de alto riesgo con múltiples comorbilidades que no pueda soportar una cirugía convencional (129) // (130).

### **1.7.3.Vigilancia**

La cirugía es la única alternativa terapéutica curativa que existe ante cualquier masa renal. No obstante existen trabajos sobre el seguimiento de masas renales pequeñas. Bosniak y col. publicó en 1996 un trabajo con seguimientos de masas renales pequeñas de varios años de duración, operándose sólo si superaban los 3 cm de tamaño.

El porcentaje de tumores de células claras de bajo grado en estos tumores era muy elevado siendo operados con una media de 3 años de seguimiento. Estos hallazgos animaron a otros autores a proponer en pacientes con elevada comorbilidad seguimientos de tumores incidentales de pequeño tamaño (131). La indicación quirúrgica se daba ante un crecimiento superior al 0,28-0,36 cm por año, permitiendo que estos pacientes retrasaran o no sufrieran una nefrectomía.

Debemos recordar además que muchos de estos enfermos no tenían biopsia previa, lo que hace posible que tuvieran un 20% de tumores benignos. Cabe destacar que menos de un 2% de los pacientes generaron metástasis.

Con todo esto se abre la posibilidad de que en determinados pacientes seleccionados ,con una comorbilidad elevada, se de la posibilidad de mantener una actitud de observación. Hay que decir, no obstante, que las series publicadas de momento sólo animan a seguir esta actitud en pacientes frágiles, ya que la mayoría de los tumores seguidos acaban operándose (132). Podemos concluir que sólo son candidatos a seguimiento de una masa renal incidental los pacientes con elevada comorbilidad, no debiéndose ofrecer nunca a pacientes sanos y jóvenes con masas sólidas sugerentes de cáncer renal o pacientes más mayores con tumores por encima de 4 cm y heterogéneos.

### **1.7.4.Terapia neoadyuvante.**

La mejora en la tasa de respuestas con los tratamientos antiangiogénicos esta posibilitando su uso preoperatorio para la resección de tumores primarios que en un principio parecían irreseccables o eran técnicamente muy complejos. No obstante, no existe actualmente un escenario concreto para recomendar sistemáticamente un tratamiento neoadyuvante .

Hoy en día todavía es escasa la experiencia en el rol de la cirugía posterior al tratamiento con antiangiogénicos y se desconoce aún si dicho procedimiento aumenta la supervivencia de los enfermos frente al tratamiento único farmacológico.

El tratamiento neoadyuvante podría tener los siguientes beneficios:

- 1).-Facilitación de la cirugía gracias a la reducción de la masa tumoral (133).
- 2).-Posibilitar en algunos casos la resección parcial renal en pacientes con insuficiencia renal previa (134)
- 3).-Posible disminución de la morbilidad del acto quirúrgico debido a la disminución del tamaño y la vascularización tumoral (135, 136).
- 4).-Conocer el grado de sensibilidad de la enfermedad a los tratamientos farmacológicos (137).
- 5).-Evitar el retraso del tratamiento farmacológico ante un retraso de la nefrectomía.
- 6).-Ayudar en la investigación clínica gracias a la posibilidad de estudiar directamente el efecto de los fármacos utilizados sobre el tejido tumoral.

Las guías clínicas actuales no especifican las indicaciones del tratamiento neoyuvante en el cáncer renal (89).

Habitualmente este procedimiento se realiza en las siguientes situaciones:

- 1) tumores localmente avanzados que invaden estructuras vecinas haciendo imposible su resección (138).
- 2) Presencia de una masa tumoral o linfática que impide el acceso a los vasos del hilio renal (139).
- 3) La presencia de un trombo intravascular, especialmente si se extiende más arriba de las venas suprahepáticas (139, 140);
- 4) tumores bilaterales o presencia de un riñón único, con la intención de realizar resecciones parciales y evitar la hemodiálisis (135, 136, 141).

Sin embargo, el tratamiento neoadyuvante también tiene varios inconvenientes . Puede ser una mala predicción de los resultados sin poder asegurar una reducción de la enfermedad que posibilite su resección (142) y puede además tener potenciales efectos secundarios que pueden llegar a ser importantes y condicionar la posibilidad de una resección quirúrgica. Dentro de estos efectos secundarios podemos incluir el retraso en la cicatrización de heridas por ejemplo (135).

#### 1.7.4.1.Respuesta del tumor renal primario a los tratamientos farmacológicos

En los ensayos pivotaes la mayoría de los enfermos tratados con antiangiogénicos habían sido sometidos a nefrectomía. Sin embargo hay varios estudios publicados que analizan la respuesta del tumor primario , tanto en casos metastásicos como localmente avanzados, y que permiten contextualizar la terapia neoadyuvante. En la tabla 6 se presentan los

estudios más relevantes. En ella podemos apreciar que, efectivamente, la probabilidad de respuesta es elevada.

Además de la reducción del tamaño tumoral, también puede ser importante la reducción o disolución del tamaño de un posible trombo tumoral. Un análisis retrospectivo con 25 casos ha estudiado la respuesta de la terapia antiangiogénica en la extensión del trombo (143). En este estudio, 7 de los 25 pacientes evidenciaban un trombo en cava de nivel 3 ó 4 (trombo que infiltra la pared de la cava o trombo que alcanza el nivel de las suprahepáticas). Tras el inicio del tratamiento, se experimentó un incremento en el nivel del trombo en un paciente y una reducción de la extensión del trombo en tres pacientes. A pesar de ello sólo en un caso esta reducción de la trombosis supuso un cambio en la programación quirúrgica.

| AUTOR         | Nº PACIENTES | TRATAMIENTO             | TAMAÑO TUMORAL (Mediana) | REDUCCION TUMORAL (Mediana) | RESPUESTAS PARCIALES | PACIENTES CON REDUCCION DE TUMOR |
|---------------|--------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------------|
| Thomas AA     | 19           | Sunitinib               | 10,5                     | 24%                         | 3                    | 42%                              |
| Hellenthal NJ | 20           | Sunitinib               | 7                        | 28%                         | 2                    | 85%                              |
| Kondo T       | 9            | Sunitinib/<br>Sorafenib | N/A                      | 9-30%                       | 3                    | 100%                             |
| Abel          | 168          | Varios fármacos         | 9,6                      | 7,1%                        | 10                   | 59%                              |
| Silberteín J  | 14           | Sunitinib               | 7                        | 21%                         | 4                    | 100%                             |
| Cowey L       | 30           | Sorafenib               | 8,7                      | 9,6%                        | 2                    | 80%                              |

Tabla 6. Respuesta del tumor renal al tratamiento con antiangiogénicos. Estudios más relevantes (133, 135, 144-147).

El resto de pacientes no sufrió cambios en el nivel de la trombosis, siendo 1,5 cm la mediana de reducción de la lesión.

Otra posible ventaja del tratamiento antiangiogénico es la reducción en la densidad vascular, con la consiguiente reducción del riesgo de sangrado y las potenciales complicaciones perquirúrgicas. Hay estudios donde se demuestra una disminución de la captación de contraste en un significativo número de pacientes que reciben tratamiento con sunitinib o sorafenib (144, 147). Sin embargo, no se conoce si esta reducción en la neoangiogénesis tumoral permite realmente disminuir el riesgo postquirúrgico.

#### 1.7.4.2.Principales fármacos empleados como tratamiento neoadyuvante

El fármaco idóneo para realizar un tratamiento neoadyuvante sería aquél que tuviera una mayor tasa de respuesta y menor toxicidad, siempre acompañado de un periodo de lavado corto para no aumentar el riesgo quirúrgico. Se han utilizado diferentes fármacos a la misma dosis y con las mismas pautas en diferentes estudios publicados sobre neoadyuvancia para el tratamiento del carcinoma renal metastásico. La duración del tratamiento varió entre 3 meses y 1 año (145). La duración óptima del tratamiento antiangiogénico es muy difícil de calcular, pero la mayoría de las reducciones del tumor objetivadas con el fármaco con mayor tasa de respuestas, sunitinib, se obtienen al cabo de meses (146). Sorafenib ha conseguido peores tasas de respuestas que sunitinib en este contexto, al igual que ocurre con bevacizumab (146, 148).

En cuanto a la toxicidad, destaca un metaanálisis donde se muestra una incidencia de tromboembolismo venoso en el 12% de los pacientes tratados con bevacizumab (149).

Se considera que suspender el fármaco el tiempo correspondiente a 2 ó 3 vidas medias antes y después de la cirugía es tiempo de lavado suficiente para evitar o minimizar los posibles efectos perjudiciales secundarios a estos fármacos en cuanto a riesgo de sangrado, trombosis y dificultad en la reparación de la herida quirúrgica. El tiempo de lavado más corto corresponde al Sorafenib debido a su vida media claramente mas corta (25-40 horas) en comparación con la de sunitinib (80-110 horas) o bevacizumab (11 a 50 días). Sorafenib podría suspenderse sólo 3 días antes de la cirugía y sunitinib 1 semana antes, mientras que haría falta esperar más de un mes para poder intervenir a un paciente después de la suspensión de Bevacizumab.

Podemos concluir con todo lo dicho anteriormente que la respuesta del tumor primario a los nuevos tratamientos antiangiogénicos es impredecible y relativamente menor que la observada en los casos de metástasis, siendo sunitinib y sorafenib los fármacos con mayor tasa de respuesta.

Si esta respuesta no se ha detectado en los dos primeros meses es muy poco probable encontrarla posteriormente.

Hasta el momento, todos los datos sobre el tratamiento neoadyuvante están basados en series de casos y estudios retrospectivos, por lo que no se puede hacer una recomendación general. Existen casos aislados en que el trombo en cava se reduce con antiangiogénicos, pero la probabilidad de que esto ocurra es muy pequeña e insuficiente a día de hoy para poder cambiar la actitud quirúrgica.

Sin embargo, puede ser razonable iniciar un tratamiento antiangiogénico de primera línea en casos seleccionados con tumor localmente avanzado, en los que técnicamente es muy complejo realizar una nefrectomía de inicio, pudiéndose plantear posteriormente un tratamiento quirúrgico en caso de existir una respuesta en una reevaluación tras dos ciclos de tratamiento.

#### **1.7.5. Terapia adyuvante**

Aunque el carcinoma de células renales puede ser curado por medios quirúrgicos, la recidiva puede aparecer en un porcentaje importante de pacientes, lo que justifica la aplicación de terapia coadyuvante postoperatoria sistémica en pacientes de alto riesgo (150).

La vacuna tumoral adyuvante puede mejorar la supervivencia libre de progresión en determinados subgrupos de pacientes sometidos a nefrectomía con cáncer renal en estadio T3, aunque se necesita más información sobre su impacto en la supervivencia global (151).

Se han diseñado algoritmos pronósticos para poder identificar a los pacientes que se beneficiarán en mayor medida de la terapia adyuvante con vacuna, como puede ser el UCLA Integrated Staging System (UISS) (152). Sin embargo, la terapia adyuvante con citocinas no mejora la supervivencia tras la nefrectomía (153).

El tratamiento estándar del cáncer renal es la resección quirúrgica tanto como tratamiento definitivo como formando parte de un abordaje multimodal. A pesar de la

cirugía, un porcentaje no desdeñable de pacientes sufrirá una recidiva de su enfermedad neoplásica, que se producirá generalmente durante los tres años siguientes a la cirugía.

La tasa de recidiva a 5 años tras la nefrectomía en pacientes con estadio I es inferior al 10%. Sin embargo, para los estadios II y III dicha tasa es del 30- 40% (154).

Debido a lo anterior, en los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo en la investigación de tratamientos adyuvantes que pudieran ser eficaces en este grupo de pacientes, sin obtener a día de hoy muy buenos resultados.

Los dos sistemas más utilizados a día de hoy para valorar el riesgo real de recidivas son:

1.La puntuación SSIGN (o puntuación de Leibovich) para la enfermedad localizada de la Clínica Mayo, que tiene en cuenta el estadio, el tamaño, el grado de diferenciación y grado de necrosis. Según distintos parámetros, se clasifican los pacientes de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo de recidiva a 5 años (155).

2.El sistema integrado de estadificación de la Universidad de California-Los Angeles (UCLA), que tiene en cuenta el estadio TNM, el grado de diferenciación Fuhrman y el estado general ECOG. Clasifica a los pacientes en grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Esta clasificación es un poco menos precisa que la de la Clínica Mayo, pero ha sido validada tanto para la enfermedad localizada como para la enfermedad metastásica (156).

Los resultados del tratamiento en la enfermedad metastásica han sido la base fundamental para el desarrollo de los ensayos clínicos realizados para el estudio del tratamiento adyuvante en el cáncer renal.

Inicialmente con inmunoterapia (IL-2, interferón alfa), fluoropirimidinas, y en los últimos años con terapias dirigidas (inhibidores de los receptores tirosinquinasa, anticuerpos anti-VEGF, inhibidores de la vía mTOR) (157).

#### **1.7.5.1.Tratamiento inmune adyuvante**

En la enfermedad metastásica renal, los estudios publicados demuestran que el uso de IL-2 e interferón alfa, tanto en monoterapia como en combinación, lograba unas tasas de respuesta de entre el 15-30%. Sin embargo, en el contexto de la adyuvancia, no lograron demostrar ningún impacto significativo en términos de supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global. Se han publicado al menos dos ensayos con interferón alfa adyuvante, uno con IL-2 adyuvante y otros dos con IL-2 e interferón alfa

con o sin 5-fluorouracilo, ninguno de los cuales ha demostrado beneficio alguno en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (158-161).

#### **1.7.5.2.Tratamiento adyuvante con vacunas**

El uso de vacunas también sea sido estudiado como tratamiento adyuvante. Dos ensayos aleatorizados utilizaron células tumorales autólogas radiadas junto con Bacilo Calmette-Guerin (BCG), sin encontrar mejoría significativa de la supervivencia libre de enfermedad. Otro ensayo aleatorizado utilizó vacuna de célula tumoral autóloga, encontrando mejoría en supervivencia libre de enfermedad a favor de la rama de tratamiento. Sin embargo estos resultados han sido criticados por problemas metodológicos y pérdidas de pacientes tras la aleatorización (162-164).

#### **1.7.5.3.Tratamiento adyuvante con terapia dirigida**

El desarrollo de tratamientos dirigidos a bloquear las vías moleculares implicadas en el cáncer renal ha demostrado gran eficacia en la enfermedad avanzada, cambiando la expectativa de supervivencia de dichos pacientes. Hay en la actualidad siete grandes ensayos en marcha valorando el papel del tratamiento adyuvante en pacientes intervenidos de cáncer renal con estadio limitado a los grupos de riesgo intermedio o de alto riesgo. Dichos ensayos son multicéntricos aleatorizados, doble ciego con placebo en la rama control. Utilizan inhibidores de la tirosinquinasa, inhibidores mTOR y un anticuerpo quimérico anti-anhidrasa IX (girentuximab).

A excepción del ensayo con girentuximab, cuyo resultado fue negativo, habrá que esperar para conocer los datos de los demás estudios en los próximos años (165).

Se concluye, por tanto, que hoy en día no se puede recomendar la administración de tratamiento adyuvante fuera del contexto de un ensayo clínico.

#### **1.7.6.Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico**

##### **1.7.6.1.Cirugía**

En el caso del carcinoma de células renales metastásico, la nefrectomía es curativa sólo si durante la cirugía se puede extraer todos los focos tumorales (126).

Alrededor de un tercio de los pacientes con carcinoma de células renales presentan metástasis al diagnóstico (enfermedad metastásica sincrónica), y entre el 40 y el 50% presenta metástasis a distancia después del diagnóstico inicial (166).

La identificación precoz de las metástasis también es beneficiosa a la hora de evaluar su resección quirúrgica (167).

En un metanálisis de dos estudios aleatorizados incluyendo sólo pacientes con buen estado general, comparando la nefrectomía combinada con interferón- $\alpha$  frente a monoterapia con interferón- $\alpha$ , se evidenció una mediana de supervivencia 8,1 meses superior en el grupo en el que se asoció ambas terapias (168). Por lo tanto, se recomienda la nefrectomía en la enfermedad metastásica cuando los pacientes son susceptibles de cirugía y tienen un buen estado general de salud (168, 169).

La resección completa de las metástasis puede mejorar el pronóstico clínico, en cuyo caso la inmunoterapia adyuvante no contribuye a esta mejora (153).

En pacientes con extensión metastásica sincrónica la metastasectomía debe realizarse en caso de enfermedad resecable y buen estado general, teniendo en cuenta que el pronóstico clínico es peor que en los pacientes con metástasis no sincrónicas (126).

#### **1.7.6.2. Radioterapia**

La radioterapia puede ser útil en pacientes sintomáticos con lesiones cerebrales u óseas irresecables que no han respondido a otros tratamientos conservadores (170, 171)

En determinados casos, la radioterapia de las lesiones cerebrales (irradiación holocraneal o abordaje estereotáctico) y de las lesiones óseas puede inducir un alivio de los síntomas debidos al cáncer de células renales metastático (172, 173).

#### **1.7.6.3. Tratamiento sistémico**

El tratamiento sistémico es mejor cuanto menor sea la carga tumoral, lo cual justifica la importancia del diagnóstico temprano de las metástasis (126).

##### **1.7.6.3.1. Quimioterapia**

Debido a que la mayoría de los carcinomas de células renales se desarrollan a partir del túbulo proximal, sus células expresan el gen *mdr1* que codifica a la p-glicoproteína de membrana, la cual actúa como bomba de eflujo, que confiere a estas células su resistencia a la mayor parte de los quimioterápicos (174).

Parece que la quimioterapia sólo es eficaz si se asocia 5-fluorouracilo a otros inmunoterápicos, aunque los resultados aún están por publicar (175). La quimioterapia no se recomienda en los pacientes con cáncer de células renales metastáticos (126).

### **1.7.6.3.2. Inmunoterapia**

- Interferón alfa en monoterapia y combinado con bevacizumab

En estudios aleatorizados el interferón alfa ha demostrado mejor supervivencia que la hormonoterapia en los pacientes con enfermedad metastásica (176): el perfil era de pacientes con buen estado general que fueron tratados durante al menos doce semanas y hasta durante un año, con una mejoría de supervivencia de varios meses.

Una combinación de bevacizumab con interferón alfa ha deparado recientemente mayores tasas de respuesta y supervivencia sin progresión en el tratamiento de primera línea en comparación con la monoterapia con interferón alfa (177). Todos los estudios aleatorizados recientes en que se ha comparado medicamentos antiangiogénicos en un contexto de primera línea con la monoterapia con interferón alfa han demostrado la superioridad de sunitinib, bevacizumab con interferón alfa o temsirolimus (177-180).

- Interleucina 2

La interleucina 2 se ha utilizado en pacientes con cáncer de células renales metastásico desde 1985 con mayor toxicidad que el interferón alfa (181). El rango de respuesta asociado a esta terapia se encuentra entre el 7 y el 27% según distintos estudios (180, 182, 183).

Aunque el régimen óptimo de tratamiento no está del todo definido, los pacientes que han tenido una respuesta completa durante más de diez años han recibido un protocolo de infusión intravenosa en bolo de alta dosis (184), aunque no se ha realizado ningún estudio aleatorizado comparado con tratamiento paliativo. Parece que sólo el cáncer renal de células claras responde a la inmunoterapia (126).

La supervivencia al asociar distintas citosinas no ha sido superior a la demostrada en monoterapia (185). Ninguna otra combinación utilizando ácido cis-retinoico ó 5-

fluorouracilo ha mostrado un beneficio clínico relevante (186, 187). En resumen, la inmunoterapia puede aportar un beneficio en algunos pacientes de bajo riesgo con cáncer renal metastásico de células claras (126).

#### -Vacunas e inmunoterapia dirigida

Un ensayo donde se comparaba el tratamiento con la vacuna contra el antígeno tumoral 5T4 + una primera línea estandarizada (ej. sunitinib, IL-2 or IFN- $\alpha$ ) no mostró mejora en la supervivencia en comparación con placebo + primera línea estandarizada de tratamiento (182). Actualmente hay en activo diferentes estudios sobre la terapia inmune y su papel en el tratamiento de CCR. Existen varios ensayos fase III investigando la actuación de los anticuerpos monoclonales contra la molécula de muerte programada 1 (PD-1) o su ligando (PD-1L), los cuales se sabe que tienen eficacia y no demasiada toxicidad sobre pacientes con CCR (183).

#### **1.7.6.3.3.Terapia oncológica dirigida**

El mayor conocimiento de la biología molecular del cáncer de células renales ha llevado al desarrollo de agentes con dianas celulares específicas, tales como los inhibidores de la angiogénesis (126). La inactivación del gen VHL en los tumores esporádicos lleva a la acumulación de factor inducible por hipoxia (HIF) y la consiguiente activación de genes hipoxia-inducibles como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que son blancos moleculares para estos fármacos (188, 189).

#### -Inhibidores multikinasa.

Los inhibidores de la tirosín cinasa ejercen sus efectos antineoplásicos bloqueando el dominio intracelular de los receptores del VEGF.

El Sorafenib (Nexavar®) es un fármaco oral con un perfil de toxicidad excelente que inhibe múltiples quinasas: Raf-1serine/threonine kinase, B-Raf, VEGFR-1, 2 y 3, PDGFR- $\beta$ , FLT-3 y c-Kit (190, 191). Un ensayo en fase 3 que compara la administración de sorafenib y placebo tras haber recibido, sin resultado, inmunoterapia previa, mostró una mediana de supervivencia libre de progresión de 24 semanas para el sorafenib y de 12 para el placebo ( $p < 0.000001$ ) (192).

Tras tres meses de tratamiento, el 75% de los pacientes que recibieron sorafenib permanecieron sin progresión frente al 43% del grupo de placebo (192).

En 2009 se han publicado los resultados finales de este estudio, concluyendo que al analizar la supervivencia global de los pacientes excluyendo al grupo placebo se demuestra una mayor supervivencia en los pacientes a los que se administra sorafenib, lo que sugiere un efecto cross-over (193). Además establecen el papel pronóstico de los niveles de VEGF para la supervivencia libre de progresión y global en estos pacientes y declaran la eficacia y seguridad del sorafenib en el cáncer de células renal avanzado (193).

Otro estudio aleatorizado en fase II comparó Sorafenib (400 mg/12 horas) con interferón- $\alpha$  (9 MIU tres veces a la semana) en pacientes con CCR avanzado, siendo la supervivencia libre de progresión similar en ambos grupos, a pesar de que la tasa de control de la enfermedad, la calidad de vida y la seguridad fueron superiores en los pacientes a los que se administró sorafenib (194).

La Food and Drug Administration (FDA) y Europe. Middle East and Africa (EMEA) autorizan actualmente el uso de Sorafenib para el tratamiento de los pacientes con CCR avanzado que no responden al tratamiento previo con interferón- $\alpha$  o interleucina-2 o que no se consideran idóneos para estos tratamientos a una dosis de 400 mg dos veces al día mientras se observe un beneficio clínico o hasta que la toxicidad sea inaceptable (195, 196). Se debe prestar atención a la aparición de episodios cardiacos, hemorragia, perforación gastrointestinal o hipertensión arterial (195, 196).

El Sunitinib (Sutent®) es una pequeña molécula que se administra vía oral que actúa como inhibidor de la oxindol tirosín kinasa con actividad antitumoral y antiangiogénica que tiene como dianas a PDGFR, VEGFR, KIT y FLT-3 (197).

Dos ensayos multicéntricos en fase 2 con sunitinib como tratamiento de segunda línea en monoterapia en pacientes con cáncer renal metastático demostraron una tasa de respuesta parcial de 34-40%; un 27-29% de los pacientes presentaron estabilización de la enfermedad durante 3 ó más meses (198, 199). En otro ensayo en fase 3 que compara el sunitinib como primera línea en monoterapia frente a interferón- $\alpha$ , la mediana de supervivencia libre de progresión fue superior en los pacientes tratados con sunitinib (11 vs 5 meses,  $p < 0.000001$ ), lo que sugiere que en pacientes con cáncer renal metastático y

riesgo bajo-medio, el tratamiento con interferón- $\alpha$  como primera línea es inferior en resultados que el sunitinib (178).

Los resultados finales de este estudio arrojan que el tratamiento con sunitinib está asociado a una mayor supervivencia en comparación con el interferón- $\alpha$  (26.4 vs 21.8 meses respectivamente;  $p < 0.05$ ), concluyendo que este fármaco presenta una mayor supervivencia global y una mejora en la supervivencia libre de progresión con un perfil de seguridad aceptable como tratamiento de primera línea en el cáncer renal metastásico (200).

Además, parece reducir de manera significativa el tamaño del tumor primario, propiedad no descrita en Sorafenib (197).

Ha sido aprobado por la FDA y la EMEA para el tratamiento del CCR avanzado o metastásico a una dosis de 50 mg/d durante 4 semanas consecutivas, seguidas de dos semanas de descanso, hasta completar un ciclo de 6 semanas (FDA. (2007) (201).

Requiere una estrecha vigilancia para detectar signos precoces de insuficiencia cardiaca congestiva, prolongación del intervalo QT, hipertensión arterial y episodios hemorrágicos, incluso puede aparecer disfunción tiroidea (FDA. (2007) (201).

El último fármaco de este tipo que ha desarrollado es el Pazopanib (Votrient®), que también se administra por vía oral que inhibe al VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\alpha$  y  $\beta$ , FGFR-1 y 3, KIT, la cinasa de los linfocitos T inducible del receptor de IL-2, la tirosina cinasa de la proteína específica de los leucocitos y el receptor con actividad tirosina cinasa de la glucoproteína transmembranaria (202).

Un ensayo en fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (VEG105192) incluyó a 435 pacientes con carcinoma renal de células claras avanzado a los que se trató con pazopanib (n=290) y placebo (n=145), siendo la supervivencia libre de progresión significativamente mayor en el primer grupo (9,2 vs 4,2 meses,  $p < 0,001$ ) tanto en los pacientes tratados anteriormente con citocinas como en los que no se ha administrado ningún tratamiento previo (203).

La tasa de respuesta objetivable también fue superior en el grupo del pazopanib (30 vs 3%) (203).

Hubo una mayor incidencia de diarrea, hipertensión arterial, alteración del color del pelo, náuseas, anorexia, vómitos y elevación de las transaminasas (203). Posteriormente se realizó un estudio de extensión (VEG107769) en el que se ofreció pazopanib a los pacientes tratados con placebo que mostraron progresión de la enfermedad, en el que se

demostró una respuesta del tumor en el 32% de los pacientes y una mediana de supervivencia libre de progresión de 8,3 meses (204).

La FDA ha concedido la aprobación de este fármaco para el tratamiento de los pacientes con CCR como medicación de primera línea o después de la progresión con citocinas a una dosis de 800 mg/día, aunque no se debe administrar a pacientes con disfunción hepática grave por riesgo de muerte, por lo que se han de realizar pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento y cada cuatro semanas durante al menos los cuatro primeros meses (205).

Además se ha de usar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, episodios hemorrágicos o trombóticos o en espera de intervención quirúrgica por el riesgo de curación deficiente de la herida (205).

-Anticuerpos anti-VEGF.

El Bevacizumab (Avastatin®) es un potente anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la proteína VEGF circulante e impide su interacción con los receptores en la superficie de las células endoteliales, sin afectarlos (206).

AVOREN es un ensayo randomizado, doble ciego en fase III llevado a cabo con 649 pacientes con CCR avanzado no tratados que recibieron bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) más interferón- $\alpha$  (9 MIU tres veces a la semana) (n=327) o placebo más la misma dosis de interferón- $\alpha$  (n=322) (207).

La tasa de respuesta fue del 31% en el grupo de estudio frente al 12% del grupo control, junto con una supervivencia libre de progresión de 10,4 meses frente a 5,5 meses respectivamente (177). Aunque se observó una tendencia a la mejoría de la supervivencia global en el grupo de bevacizumab más interferón- $\alpha$  frente al de monoterapia con interferón- $\alpha$ , ésta no alcanzó significación estadística, aunque sí se objetivó que el tratamiento antineoplásico tuvo que administrarse con mayor frecuencia posteriormente al grupo control (63%) que al grupo de estudio (55%), lo que ha podido afectar a la evaluación de la supervivencia global (208).

El estudio CALGB 90206 es otro ensayo en fase III que reclutó a 732 pacientes con CCR avanzado no tratados previamente, a los que se aleatorizó para recibir bevacizumab + interferón- $\alpha$  o interferón- $\alpha$  en monoterapia, evaluándose tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva y la seguridad (209).

En la última actualización, la mediana de la supervivencia libre de progresión se situaba en 8,4 meses en el grupo de estudio frente a los 4,9 meses del grupo control ( $p < 0,0001$ ), y la mediana de la supervivencia global presentó una tendencia a la superioridad en el grupo a estudio que no alcanzó significación estadística (18,3 frente a 17,4 meses;  $p = 0,097$ ) (210).

En ambos estudios, la toxicidad fue superior en el grupo de bevacizumab más interferón- $\alpha$ , pero se demandan estudios prospectivos para evaluar el grado de implicación del interferón- $\alpha$  en el perfil de eficacia y toxicidad de la combinación (209, 210).

LA FDA y a EMEA autorizan la asociación de interferón- $\alpha$  a 9 MIU tres veces a la semana y bevacizumab a 10 mg/kg de peso corporal una vez cada dos semanas como tratamiento de primera línea en pacientes con CCR avanzado (211, 212).

Se ha registrado un mayor riesgo de perforaciones gastrointestinales, fístulas, complicaciones en la cicatrización de las heridas e hipertensión arterial (211, 212).

-Inhibidores del mTOR.

El Temsirolimus (Torisel®) es un inhibidor específico competitivo de la cinasa de la mTOR, que actúa como agente no citotóxico al detener el crecimiento de las células tumorales en G1 (188).

Se trata de un éster derivado de la rapamicina que le confiere una mayor solubilidad en agua (213).

Se ha publicado un ensayo en fase 3 con 626 pacientes comparando temsirolimus (25 mg intravenoso a la semana), interferón- $\alpha$  (3-18 MIU tres veces a la semana) y su combinación en pacientes con cáncer de células renales avanzado de mal pronóstico como terapia de primera línea, demostrando que el temsirolimus en monoterapia

incrementa las supervivencias global y libre de progresión en los pacientes de bajo riesgo en comparación con el interferón- $\alpha$  o la combinación de ambos fármacos (214, 215). También presentaron un tiempo sin síntomas ni toxicidad ajustados por la calidad un 23% superior al de los pacientes que recibieron sólo interferón- $\alpha$ , aunque esta mejoría no se evidenciaba al comparar al combinación de fármacos con la monoterapia con interferón- $\alpha$  (216).

Está autorizada su administración a 25 mg como infusión de 30 a 60 minutos una vez a la semana tanto por la FDA como por la EMEA para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCR avanzado que presentan entre tres y seis factores de riesgo pronósticos de una evolución desfavorable, hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente o se produzca una toxicidad inaceptable (217, 218).

Aunque hay que tomar medidas especiales en pacientes con insuficiencia renal o hepática, es bien tolerado, pudiendo ser utilizado en pautas de combinación con otros fármacos (217, 218).

Everolimus (Afinitor®) es un inhibidor selectivo de la actividad cinasa del mTOR que se administra por vía oral, que reduce la proliferación celular, la angiogénesis y la captación de glucosa, además de inhibir la expresión de HIF-1 y del VEGF (219).

En el estudio RECORD-1 se reclutó a 416 pacientes con CCR avanzado cuyo tumor había progresado con o después de administrar inhibidores de la tirosín cinasa del VEGF, siendo aleatorizados para recibir everolimus (10 mg/24 horas) o placebo (220). La supervivencia libre de progresión fue significativamente mejor en el grupo de everolimus que en el grupo de placebo (4,9 vs 1,9 meses; RRI 0,30; IC 95% 0,22-0,4;  $p < 0,0001$ ), que se mantuvo al realizar un análisis de subgrupos en función de la puntuación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (221). Se observó una tendencia a la mejoría de la supervivencia que no alcanzó significación estadística (RRI 0,83; IC 95% 0,50-1,37;  $p = 0,23$ ) (221) pero al tener en cuenta el efecto del cruce se demostró una reducción del riesgo de mortalidad en un 45% con el tratamiento con everolimus (RRI 0,55; IC 95% 0,31-0,97) (222). Su administración fue bien tolerada, y los efectos secundarios registrados son estomatitis, hiperlipidemia, hiperglucemia leve a moderada, junto con una mayor proporción de neumonitis no infecciosa, todos ellos tratables y con un porcentaje inferior al 5% de acontecimientos adversos (221).

LA FDA y a EMEA autorizan la administración de everolimus a 10 mg/día para tratar a pacientes con CCR avanzado cuyo tumor progresa en o después del tratamiento dirigido al VEGF (223, 224).

Indican la vigilancia de neumonitis no infecciosa, infecciones, úlceras bucales y alteraciones de las pruebas de laboratorio, junto con la advertencia de no administrar vacunas de microbios vivos durante el tratamiento por poder inducir una linfopenia (223, 224).

Otro agente análogo, pero no derivado de la rapamicina, en estudio actualmente es el Deforolimus (Ap23573), compuesto fosforado que es estable en solventes orgánicos, soluble en agua en un rango de pH amplio, así como en plasma y en sangre total (225). Ha demostrado ser útil tanto en ensayos en fase I como en fase II en el tratamiento de múltiples tipos tumorales, incluidos los sarcomas, para los cuales se está llevando a cabo un ensayo en fase III (226).

-Evidencias clínicas comunicadas sobre tratamientos contra dianas celulares.

Los datos anteriormente descritos se resumen en una revisión de la base de datos Cochrane realizada en 2008 (227) que resalta los siguientes estudios:

Se demostró una mejoría de la supervivencia global sólo con el uso de Temsirolimus intravenoso administrado semanalmente en pacientes en los que la histología del cáncer renal y las características pronósticas adversas no estaban seleccionadas; sin embargo, la probabilidad de una remisión significativa fue baja y no mejoró con el uso del temsirolimus (214).

En los pacientes con cáncer renal de células claras de riesgo bajo o intermedio, el Sunitinib oral mejora la probabilidad de tener una remisión importante, de mejoría sintomática y de la progresión de la enfermedad (178). En un contexto similar al anterior, el agregar Bevacizumab intravenoso cada dos semanas al interferón- $\alpha$  también mejoró la probabilidad de una remisión significativa y prolongó la supervivencia libre de progresión; la supervivencia global no tuvo cambios en el momento del informe de dichos estudios (228).

En los pacientes con cáncer renal de células claras en los que había fracaso del tratamiento con citocinas, el Sorafenib oral proporciona una mejor calidad de vida que el placebo, así como una mejoría en la progresión libre de enfermedad; la supervivencia puede haber

mejorado pero es difícil de evaluar debido al cruzamiento (crossover) de los pacientes asignados al placebo después de interrumpido el estudio (192).

## **1.8.Pronóstico.**

En el carcinoma renal se han establecido una serie de factores pronósticos para poder predecir la evolución de la enfermedad y sus posibles complicaciones, para poder elegir la mejor opción de tratamiento y evaluar las respuestas terapéuticas (229).

Éstos pueden ser agrupados en factores anatómicos, histológicos, moleculares y clínicos.

### **1.8.1.Factores pronósticos anatómicos.**

La extensión tumoral es el factor pronóstico más importante en el carcinoma de células renales, siendo la base para los sistemas de clasificación, como por ejemplo la clasificación TNM (229).

A este respecto, debemos de tener en cuenta el tamaño tumoral, la afectación de la vena renal o de la cava, la afectación ganglionar y la enfermedad metastásica (229).

El tamaño tumoral es una variable que ha sido estudiada en múltiples ocasiones sin llegar a establecerse puntos de corte definitivos que posean suficiente precisión pronóstica, aunque se acepta como tales menos de 5 cm., entre 5 y 7,5 cm., entre 7,6 y 10 cm. y por encima de 10 cm. según algunos estudios (230) Sin embargo, en revisiones posteriores se ha demostrado una variación en la supervivencia al subdividir el estadio I en T1a y T1b con el punto de corte en 4 cm., que sigue siendo aplicado en la actualidad (231).

La presencia de trombo tumoral en los vasos venosos persiste siendo un paradigma entre los factores de mal pronóstico, ya que múltiples estudios realizados para establecer su importancia arrojan resultados completamente contradictorios, por lo que no se ha llegado a establecer si se trata de un factor pronóstico independiente (229).

La afectación ganglionar constituye un factor independiente predictor de supervivencia, siendo relevantes el número de ganglios afectados, su localización y su tamaño (229).

Se ha demostrado un aumento en la supervivencia al realizar una linfadenectomía retroperitoneal extensa, aunque no ocurre lo mismo cuando se afectan los ganglios de las regiones inguinal, mesentérica, portal o supradiafragmática (232, 233).

También se ha demostrado una peor respuesta al tratamiento quimioterápico en los pacientes con ganglios positivos (233).

Dentro de la enfermedad metastásica hemos de considerar varios factores pronósticos: el intervalo libre de enfermedad entre el diagnóstico y la aparición de metástasis, el número y localización de las mismas y la posibilidad de resección quirúrgica de la enfermedad metastásica (232, 234).

### **1.8.2. Factores pronósticos histológicos.**

El grado tumoral es el segundo factor pronóstico más importante después de estadio tumoral, constituyendo un factor independiente (229). El sistema de clasificación más utilizado es el de Fuhrman, en el que se analiza la forma, el tamaño y el contenido nuclear de las células tumorales (90).

También hemos de tener en cuenta los distintos subtipos histológicos, con sus características pronósticas propias, como ya hemos indicado en el apartado de Anatomía Patológica.

### **1.8.3. Factores pronósticos moleculares.**

Se ha descrito asociación entre la expresión del VEGF y la presencia de metástasis a distancia, aunque no constituye un factor pronóstico independiente (229).

El Ki67 se expresa en el núcleo durante la mitosis, y ha sido utilizado como factor predictor de supervivencia independiente en múltiples tumores sólidos (229).

Se han descrito varias moléculas celulares asociadas con la evolución y pronóstico del carcinoma renal (229).

- Sobreexpresión de CD44H: comportamiento más agresivo y peor pronóstico;
- Escasa positividad de la anhidrasa carbónica 9 (CA9): peor pronóstico;
- Niveles elevados de Ca125: estadio y grado histológico más elevados;
- Presencia de B7H1 y B7H4 en la superficie celular: peor pronóstico;

### **1.8.4. Factores pronósticos clínicos.**

Aunque ni la edad, ni el sexo ni la raza han demostrado tener un impacto pronóstico, sí se ha descrito una mayor recurrencia en pacientes más jóvenes y un mejor pronóstico de los tumores de células claras en el sexo femenino (229).

El estado funcional es la variable pronóstica independiente más importante, sobre todo en la enfermedad metastásica, en la que se relaciona con la supervivencia y la respuesta a la inmunoterapia (235).

La presencia de síntomas al diagnóstico también constituyen un factor de mal pronóstico, sobre todo la pérdida de peso superior al 10% en los seis meses previos al diagnóstico (229).

También se ha de considerar una serie de parámetros de laboratorio que pueden tener una relación negativa con el pronóstico: la hipercalcemia, la hipoalbuminemia, los valores de VSG y proteína C reactiva (PCR), los niveles de lactato deshidrogenada y de fosfatasa alcalina, así como de ferritina y de interleucina 6 (236).

Por otro lado hemos de valorar la presencia de anemia, neutrofilia y trombofilia (237).

#### **1.8.5. Modelos pronósticos integrados.**

En un estudio realizado por Motzer en el que evaluó a 670 pacientes con enfermedad diseminada, se identificaron cinco factores que se asociaron de manera significativa con una peor supervivencia (238):

- Mal estado general: índice de Karnofsky inferior al 80%;
- Lactato deshidrogenada (LDH) 1,5 veces por encima del límite superior;
- Calcio corregido superior a 10 mg/dl;
- Hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad;
- No realización de nefrectomía previa.

En base a estos factores se clasificaron los pacientes en tres grupos: de buen pronóstico (si no presentaban ningún factor), de pronóstico intermedio (entre uno y dos factores) y de mal pronóstico (tres o más) (235).

Además de las implicaciones pronósticas, estos grupos van a sernos útiles a la hora de seleccionar a los pacientes para un tratamiento determinado, como es el caso de la quimioterapia (229).

Gracias a estudios como éste y teniendo en cuenta los datos expuestos, se han diseñado sistemas de puntuación y algoritmos para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto para el desarrollo de recurrencia a metástasis (155, 239-241).

Un ejemplo de estos sistemas de gradación y del riesgo acumulado de desarrollo de metástasis tras la cirugía en función de éstos es el diseñado por la Mayo Scoring System en 2002, también conocido como SSIGN (Stage, Size, Grade, Necrosis) (240).

| Características                          | Puntuación |
|--|------------|
| <b>Estadío T del tumor</b>               |            |
| T1a                                      | 0          |
| pT1b                                     | 2          |
| pT2                                      | 3          |
| pT3-pT4                                  | 4          |
| <b>Tamaño tumoral</b>                    |            |
| <10 cm                                   | 0          |
| >10 cm                                   | 1          |
| <b>Estado de los ganglios regionales</b> |            |
| pNx/pN0                                  | 0          |
| pN1-pN2                                  | 2          |
| <b>Grado nuclear</b>                     |            |
| Grado 1-2                                | 0          |
| Grado 3                                  | 1          |
| Grado 4                                  | 3          |
| <b>Necrosis tumoral</b>                  |            |
| No necrosis                              | 0          |
| Necrosis                                 | 1          |
| Riesgo bajo: 0-2                         |            |
| Riesgo intermedio: 3-5                   |            |
| Riesgo elevado > 6                       |            |

Tabla 7 .Algoritmo predictor del desarrollo de metástasis tras la nefrectomía en paciente con CCR de células claras de acuerdo con el Mayo Scoring System (240)

| Grupo de riesgo | Primer año | Tercer año | Quinto año | Décimo año |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|
| Bajo            | 0,5        | 2,1        | 2,9        | 7,5        |
| Intermedio      | 9,6        | 20,2       | 26,2       | 35,7       |
| Alto            | 42,3       | 62,9       | 62,9       | 76,4       |

Tabla 8.- Riesgo acumulado de desarrollo de metástasis (%) tras la nefrectomía en pacientes con CCR de células claras en función de los grupos definidos por la Mayo Scoring System (240).

El UISS (UCLA Integrated Staging System) integra el estadio tumoral según la clasificación TNM, el grado histológico según la clasificación de Fuhrman y el estado general según la clasificación de ECOG (152).

El Memorial Sloan-Kettering Cancer Center desarrolló en 2001 un algoritmo predictor de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con carcinoma de células renales tras nefrectomía, teniendo en cuenta los síntomas de enfermedad, la histología y tamaño tumorales y el estadio clínico (240).

## **2.Nefrectomía radical**

La historia reciente de la cirugía renal comienza en 1861, año en que Wolcott publicaba la primera nefrectomía documentada sobre una masa renal que erróneamente había calificado de hepatoma. Posteriormente, en 1867, Spiegelberg realizaba incidentalmente una nefrectomía en el curso de la excisión de un quiste equinocístico.

Hubo que esperar hasta 1869 para asistir a la primera nefrectomía planificada, realizada por Simon, como consecuencia de una fístula ureteral permanente, intervención a la que el paciente sobrevivió con la subsiguiente cura de la fístula. Al año siguiente Gilmore realizaba la primera nefrectomía planificada en Mobile, Alabama (EE.UU.) como tratamiento en una paciente afectada de pielonefritis crónica atrófica e infección urinaria persistente.

Fue Harris, en 1882, quien publicó una serie de más de cien casos de extirpación renal por diversas patologías, que permitió el análisis clínico, quirúrgico e histopatológico de todas las alteraciones renales que precisaban cirugía de exéresis.

La nefrectomía es uno de los hitos fundamentales que acomete el urólogo en su vida profesional. Para su correcta ejecución es indispensable conocer la anatomía quirúrgica y topográfica renal y las distintas vías de abordaje.

La indicación principal indiscutible es la patología oncológica, describiéndose distintos tipos de tumores según sus características histológicas, inmunohistoquímicas y pronósticas. Además de los casos de traumatismos de grado IV y V, hay otras indicaciones no urgentes que precisan de la práctica de este procedimiento.

En este apartado desarrollaremos los fundamentos de la práctica quirúrgica, describiendo más tarde las indicaciones de nefrectomía.

Antes de realizar una nefrectomía hemos de efectuar una valoración general del estado físico del paciente, con atención especial en el estado pulmonar. También debemos estimar la función renal contralateral mediante determinación de la creatinina sérica y urografía, e incluso con radionúclidos (242).

Debemos estudiar las características del riñón enfermo, y la extensión de la afección, mediante TAC o RMN. Pueden tener un sitio en la valoración la urografía, la ecografía e incluso la aortografía (hoy en día sustituida por el angio-TAC). El tumor en la vena renal se puede ver mediante TAC o RMN abdominales con material de contraste por vía intravenosa, complementados quizá con venocavografía inferior. Se debe verificar la concentración sérica de creatinina después de efectuar todos los estudios de contraste (242).

## **2.1. Técnica quirúrgica**

En esta cirugía, se prefiere el acceso anterior, ya que se logra un mejor control arterial que minimiza el sangrado.

Para el acceso transversal derecho, colocaremos al paciente en decúbito supino y girado ligeramente. Se realiza la incisión según la técnica de Chevron (243).



Figura 2. Marcado subcostal anterior bilateral para incisión en Chevron (Archivo personal Dra. María Fernanda Lorenzo-Gómez)



Figura 3. Incisión de Chevron (Archivo personal Dra. María Fernanda Lorenzo-Gómez).

Se abre el peritoneo y se coloca un separador, con el que protegemos el hígado y la vesícula biliar (figura 4).

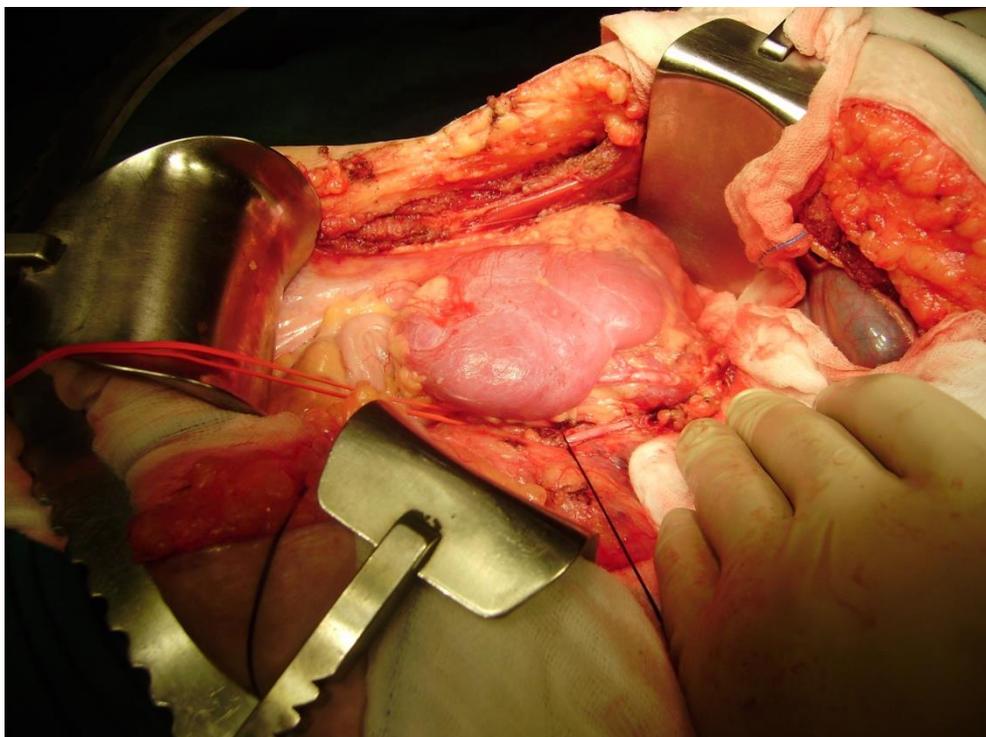


Figura 4. Exposición de riñón derecho y vesícula biliar (Archivo personal Dra. María Fernanda Lorenzo-Gómez).

A continuación, se palpan las vísceras abdominales y los ganglios en busca de enfermedad no advertida con las pruebas de imagen. Se rechaza el colon ascendente en sentido medial, abriendo el peritoneo parieto-cólico desde la altura de la bifurcación aórtica hasta por encima del pedículo renal.

Se moviliza el ángulo hepático del colon y se "kocheriza" al duodeno mediante disección con instrumento romo. Si la segunda porción duodenal estuviera estrechamente conectada con el tumor, se seccionan con cuidado las fibras de conexión antes de iniciar la disección con instrumento romo. Nunca utilizar bisturí eléctrico en esta región. Si se produce un desgarramiento duodenal, se repara en tres planos alrededor de una sonda que se exteriorizará a través de una herida por transfixión. Si la lesión duodenal produce un hematoma intramural que se amplia, se ha de identificar y ligar al vaso sangrante y, a continuación, cerrar la serosa. Realizado esto, se sostiene al intestino en posición medial con

separadores sobre compresas húmedas, y se colocan compresas sobre el borde inferior de la herida para colocar una valva del separador.

Se ha de vigilar la aparición de lesiones hepáticas a causa de los separadores almohadillados de manera inadecuada; en caso de aparecer, han de ser reparadas con puntos de colchonero horizontales separados.

Se disecciona el lado izquierdo de la vena cava y se libera la vena renal izquierda, manteniéndonos cerca de la superficie anterior de la aorta para evitar las venas lumbares. Palparemos la arteria renal derecha mediante elevación de la vena renal izquierda.

En caso de que nos encontremos ante un gran tumor superpuesto a la vena cava, es más fácil iniciar la disección de esta última en la región caudal (Figura 5), por debajo del polo inferior del riñón, y continuar con lentitud hacia arriba a la vez que se aplican grapas sobre el lado aórtico de la vena cava.

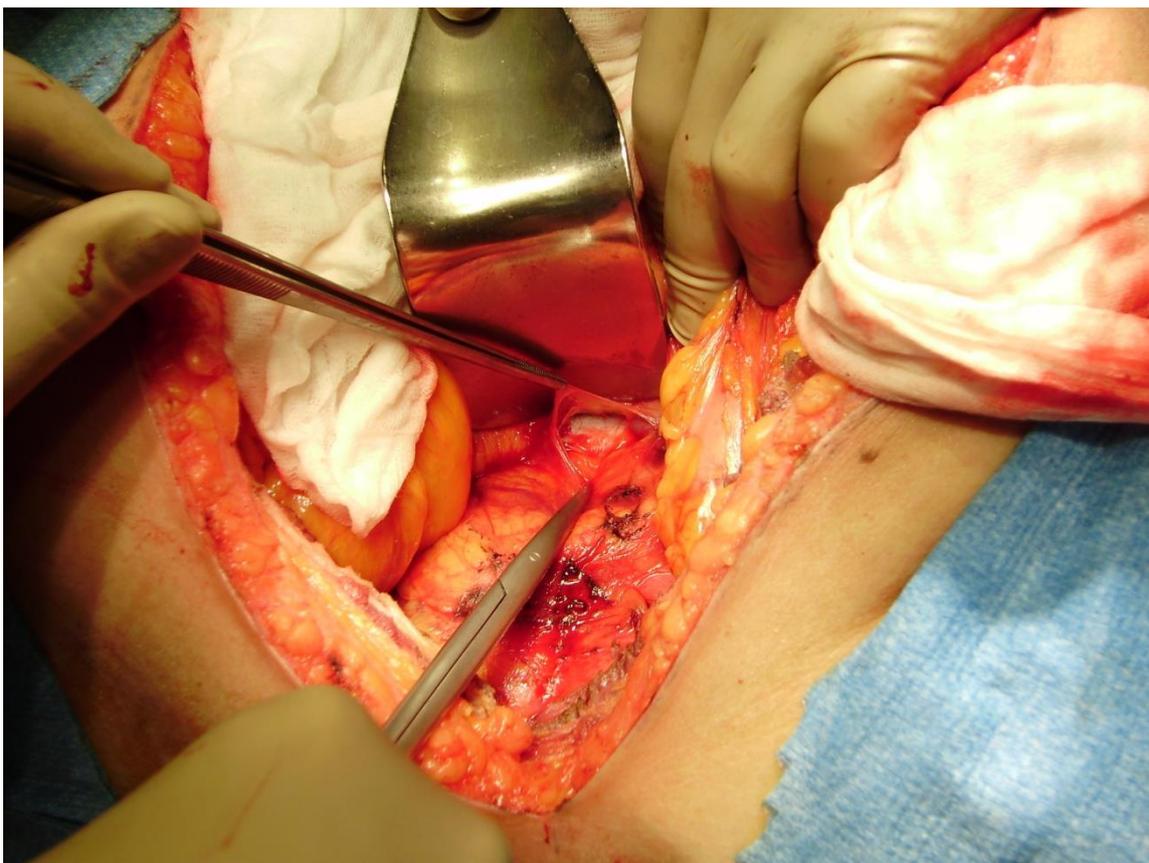


Figura 5. Inicio de la disección de la cava por la parte más inferior en gran tumor de riñón derecho (Archivo personal Dra. María Fernanda Lorenzo-Gómez).

Se pasa un disector por debajo de la arteria renal derecha, se pasa una ligadura de seda del número cero y se anuda cerca de la aorta. Se coloca y anuda una segunda ligadura. Se puede aplicar una ligadura por sutura sobre el muñón proximal. Se disecciona la vena renal derecha, poniendo especial atención en no perforar la misma y en localizar posibles trombos tumorales.

Vigilar la entrada de la vena suprarrenal principal en la vena cava, que en caso de avulsionarse ha de ser suturada con Prolene del número 2-3/0. Si se lesiona la glándula suprarrenal, hemos de suturar el borde lesionado.

Cuando encontremos venas que entren en la vena cava o en la renal, pasaremos una ligadura de seda del número cero montada en un disector y la anudaremos sobre la vena renal de gran tamaño (Figura 6).

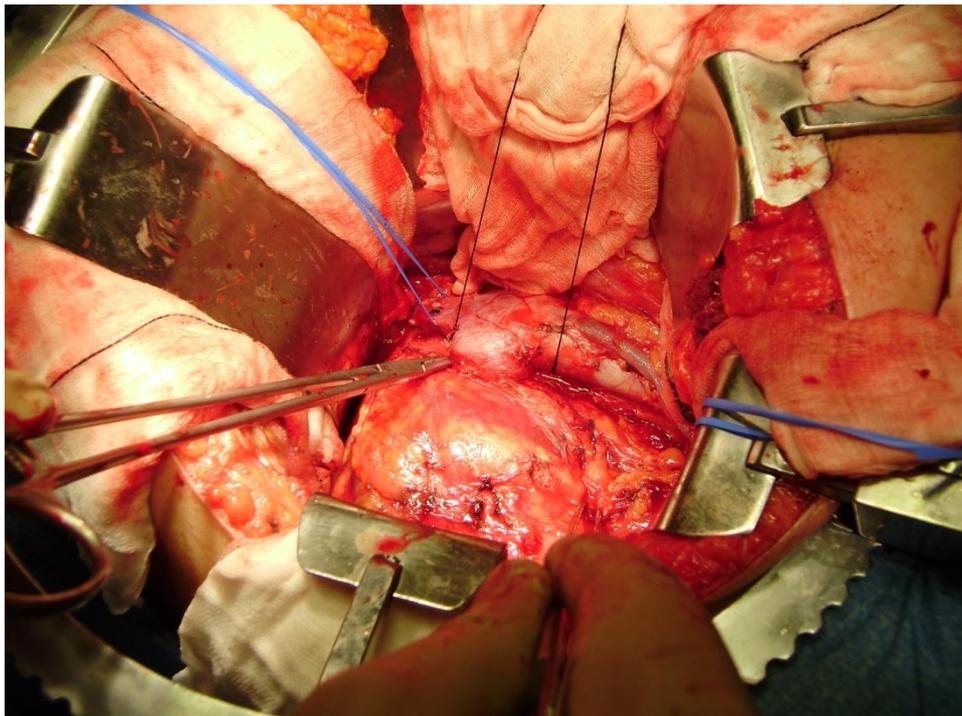


Figura 6. Disección de vena renal derecha de gran calibre (Archivo personal Dra. María Fernanda Lorenzo-Gómez).

Se disecciona la vena renal en sentido distal, para después ligarla y seccionarla. Si el tumor infiltra el hilio renal, es aconsejable aplicar unas pinzas de Satinsky a la vena cava y suturar el muñón venoso cortado de manera "secundaria" (Figura 7).

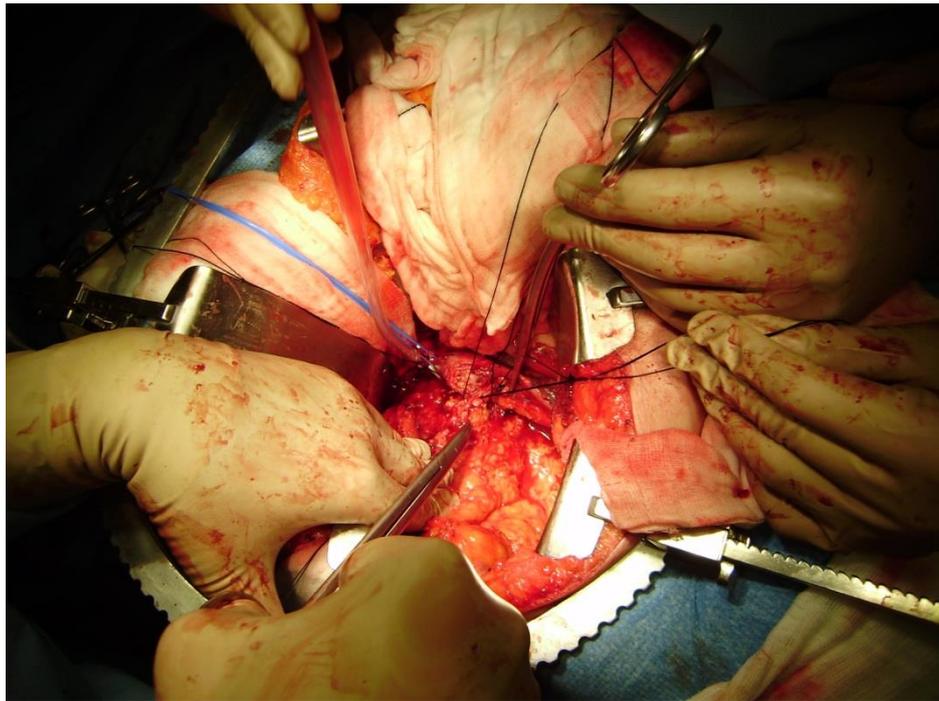


Figura 7. Aplicación de pinzas de Satinsky sobre vena cava (Archivo personal Dra. María Fernanda Lorenzo-Gómez).

Se disecciona ampliamente la superficie anterior de la vena cava, y se liga la vena gonadal. Se desplaza hacia la derecha el tejido linfático situado por encima de la vena cava, grapando todos los vasos linfáticos. Se moviliza el uréter y la vena gonadal con instrumento romo hasta el nivel de la bifurcación aórtica, donde se ligan con seda del número cero. Si se va a efectuar ureterectomía por neoplasia de células transicionales, se libera el extremo distal tan abajo como sea posible. Tras abrir el peritoneo por la parte superior, se levanta el riñón por el polo inferior con la mano izquierda, y se moviliza la fascia de Gerota abarcando al riñón desde la pared abdominal posterior, grapando los pequeños vasos conforme vayan apareciendo y pinzando para posteriormente grapar las grandes venas colaterales. Se tracciona hacia abajo del polo superior del riñón para exponer la glándula suprarrenal, conforme se va seccionando de manera progresiva el tejido conjuntivo y las inserciones vasculares y peritoneales. La disección es más fácil si se prosigue en sentido lateral a lo largo de la pared abdominal hacia el pilar correspondiente del diafragma. Deben seccionarse con cuidado las conexiones craneales de la glándula suprarrenal paso a paso entre grapas. Si el tumor se restringe al polo inferior, no será necesaria la adrenalectomía.

A continuación, se desplaza al riñón en sentido caudal y lateral para visualizar la vena cava y exponer la vena suprarrenal derecha, que se secciona entre ligaduras de seda del número 2-0. Los tumores no resecables son los que presentan extensión medial hacia aorta, vena cava, vasos mesentéricos superiores y tronco celíaco; la única oportunidad del paciente es la resección completa.

Se cierran los defectos del mesocolon para prevenir hernias internas.

Para realizar la linfadenectomía, se moviliza la vena cava hacia la derecha y se levanta la vena renal izquierda en sentido caudal. Se retira el tejido linfático situado sobre la aorta, se pasa por debajo del muñón de la vena renal derecha. Se grapan todos los vasos linfáticos. Luego continúa la disección a lo largo de la aorta hasta su bifurcación. Pueden requerir sección o no las arterias y las venas lumbares. Después se moviliza la vena cava hacia la izquierda, y se disecciona el tejido desde detrás de esta vena y desde el lado derecho de la aorta hasta el nivel de la bifurcación aórtica.

Para tumores renales izquierdos, se realiza una incisión de Chevron y se abre el peritoneo. Se taponan bazo, páncreas y estómago hacia arriba y hacia la derecha, y se coloca el separador autoestático (figura 8). Se cubre el intestino con un paño húmedo. Se ha de procurar no lesionar al bazo con el separador, e inspeccionarlo antes de cerrar el abdomen. Se abre el peritoneo parietocólico izquierdo desde la bifurcación de la aorta hasta por encima de la glándula suprarrenal. Se seccionan los ligamentos esplenorrenales para movilizar páncreas y bazo hacia arriba y hacia la derecha. Se puede exponer el pedículo del riñón izquierdo liberando el epiplón mayor desde el colon transversal y el ángulo esplénico, y rechazándolo tanto a él como a estómago, bazo y páncreas hacia arriba a la vez que se desplaza al intestino grueso hacia abajo. Se inspeccionan buscando infiltración e invasión del mesocolon, el propio colon y la cola del páncreas, que suelen pasar desapercibidas en las pruebas de imagen.

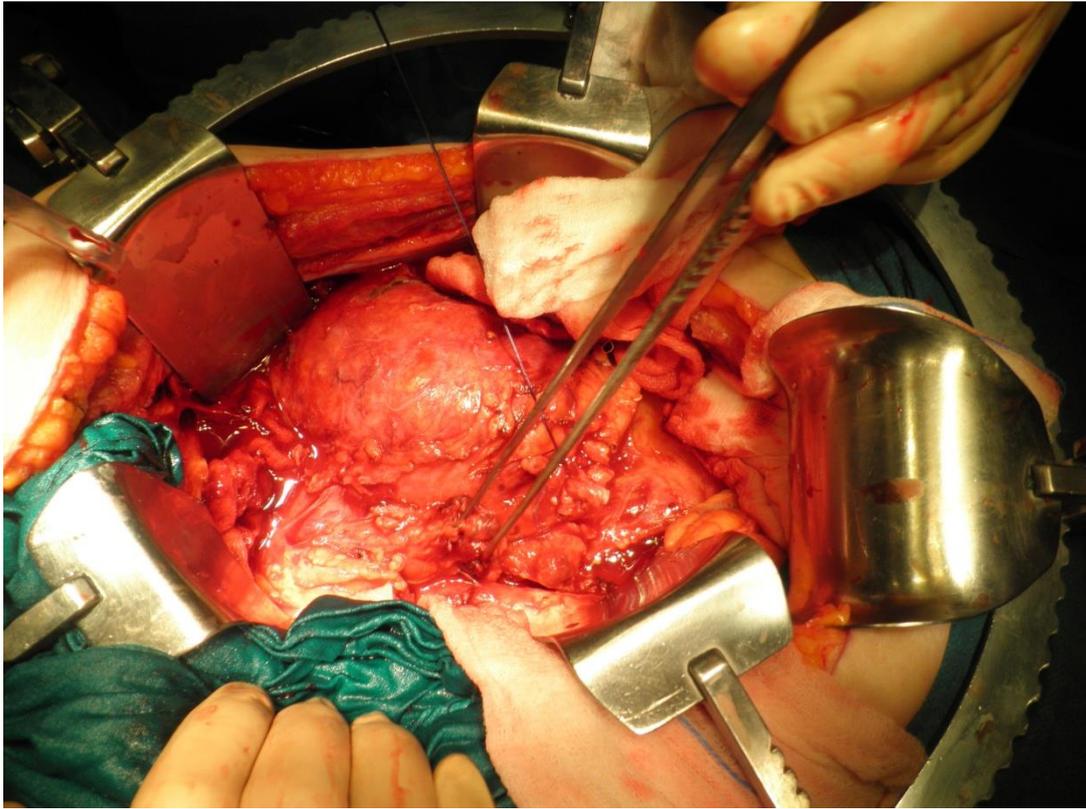


Figura 8. Colocación de campo quirúrgico para nefrectomía izquierda. La valva superior izquierda separa el bazo. La valva inferior izquierda separa estómago y páncreas protegidos con paño verde húmedo (Archivo personal Dra. María Fernanda Lorenzo-Gómez).

Si se produce lesión del páncreas, se cierran los desgarros simples con puntos de colchonero de material reabsorbible, se coloca en el retroperitoneo un drenaje a gravedad hacia bolsa colectora. Si se lesiona también el conducto pancreático, se debe reseca la cola del páncreas. Se liga el conducto y se cierra la cápsula. Se disecciona hacia la zona medial para exponer la aorta. Se inicia la disección en sentido caudal hasta el hilio renal, y se localiza la vena renal en el sitio en que cruza sobre la aorta. En los grandes tumores con afección de ganglios linfáticos, puede ser difícil la disección de la arteria renal a causa de su unión dorsolateral con la aorta. En muchos casos el mesocolon se ha adherido a la superficie anterior del tumor, lo que dificulta la disección del tejido conjuntivo localizado sobre los vasos.

Se aplica una ligadura de la arteria renal cerca de su origen. Aunque en general es mejor ligar primero la arteria, a veces es más fácil ligar y seccionar primero la vena, tras lo cual se expone con facilidad la arteria y se pinza y liga con rapidez. Después se disecciona la vena

renal izquierda en el sitio en que cruza sobre la aorta, descartando la presencia de trombo. Se liga con seda del número 2-0 y se secciona. Se disecciona en sentido lateral para localizar y seccionar a la vena lumbar. No es necesario exponer las venas suprarrenales o gonadales; se incluirán en la disección en bloque. Termina la disección sobre la arteria renal izquierda, y se secciona distalmente. Para realizar la linfadenectomía desde este lado, se moviliza la vena cava hacia la derecha para disecar el tejido linfático de las superficies anterior y lateral de la aorta, grapando todos los linfáticos que encuentre en los bordes superiores. Se disecciona el tejido sobre la aorta, con preservación de la arteria mesentérica superior, los ganglios celiacos y los nervios esplácnicos que se encuentran sobre la aorta a nivel del origen de la misma. Después continúa la disección en sentido caudal entre vena cava y aorta, y a lo largo de la superficie lateral de la aorta hasta llegar a la arteria mesentérica inferior. No es necesario ligar y/o seccionar los vasos lumbares.

## **2.2.Nefrectomía radical laparoscópica.**

La cirugía renal laparoscópica actual se ha ido desarrollando de forma progresiva desde que en 1804 Bozzini desarrolló el primer dispositivo para iluminar cavidades oscuras que hasta ese momento nunca se habían visto en un cuerpo vivo. Setenta años después, Nitze y Leiter sentaron las bases del endoscopio urológico moderno y los cirujanos comenzaron a pensar en la idea de llenar la cavidad abdominal con aire. En 1901 se fusionaron estas técnicas cuando Jacobius utilizó aire ambiental para llenar el abdomen en 15 pacientes e introdujo un laparoscopio para evaluar una ascitis. En 1983 se llevó a cabo la primera apendicectomía por laparoscopia, y de esta manera la técnica pasó de ser una modalidad de diagnóstico a ser utilizada para una intervención terapéutica (244, 245).

Recientemente la laparoscopia se ha convertido en una alternativa práctica y aceptable para el tratamiento de enfermedades urológicas quirúrgicas complejas (245).la actualidad son reconocidos los beneficios de la cirugía laparoscópica en comparación con la cirugía a cielo abierto para el tratamiento de enfermedad renal, entre ellos un menor requerimiento de analgesia, menor tiempo de ingreso, mejores resultados estéticos y vuelta más rápida a la actividad normal (245). La evaluación preoperatoria debe incluir una anamnesis y un examen físico detallados para evaluar las contraindicaciones quirúrgicas, como por ejemplo la imposibilidad de soportar la respiración asistida o la compensación de la hipercapnia en pacientes con EPOC (245).

Una cirugía abdominal previa no es una contraindicación de cirugía laparoscópica, pero puede determinar el tipo de abordaje transperitoneal o retroperitoneal, la posición del paciente y el sitio de colocación de trocares (246). La obesidad no es una contraindicación para la cirugía laparoscópica renal transperitoneal, retroperitoneal o con asistencia manual, pero puede dificultar la identificación de estructuras anatómicas o puede precisar modificar la ubicación tradicional de los trocares (247, 248).

Según algunos autores, los pacientes obesos tienen un riesgo de complicaciones más alto tanto en cirugía laparoscópica como a cielo abierto (249) un mayor riesgo de conversión, y parece que las complicaciones pulmonares postoperatorias y las complicaciones de la herida son menores en cirugía laparoscópica que en abierta (250). Una rara complicación de la cirugía renal laparoscópica prolongada en pacientes obesos o con gran masa muscular es la rabdomiólisis (251). En todas aquellas cirugías renales laparoscópicas llevadas a cabo en gestantes, los embarazos llegaron a término y no se informaron complicaciones (252).

Los estudios de imágenes abdominales axiales preoperatorios con TAC o RMN ayudan a definir la patología renal y la anatomía individual de cada paciente. Los estudios de contraste también brindan información acerca de la apariencia y la función del riñón contralateral. En caso necesario se puede determinar la función diferencial con un estudio renal con ácido dietilenotriaminopentaacético, e incluso en algunos pacientes puede ser útil una angiografía, embolización o colocación de tutor ureteral (245).

Existen tres formas básicas de abordaje laparoscópico para una nefrectomía: transperitoneal, retroperitoneal y con asistencia manual.

### **2.2.1. Abordaje transperitoneal.**

El abordaje transperitoneal es el método tradicional utilizado para cirugía laparoscópica, ya que deja pequeñas cicatrices y permite una orientación rápida y sencilla en el campo quirúrgico debido a que el espacio operativo es óptimo y los referentes anatómicos son fáciles de identificar (245).

### **2.2.2. Abordaje retroperitoneal.**

El abordaje retroperitoneal es similar a la cirugía abierta tradicional, ya que se aborda el riñón sin entrar a la cavidad peritoneal. Sin embargo, la presencia de abundante grasa y el espacio limitado hacen que esta vía sea compleja, y para el cirujano sin experiencia

puede ser difícil la orientación, la visualización, la manipulación del instrumental y la recuperación del órgano (245). Esta vía puede ser de elección en pacientes con antecedentes de cirugías abdominales múltiples o peritonitis, habiéndose descrito un acceso retroperitoneal inicial y con una posterior entrada en el peritoneo, o en los tumores en la cara posterior renal (253).

### **2.2.3 Abordaje con asistencia manual.**

El abordaje con asistencia manual facilita el aprendizaje de técnicas laparoscópicas y permite un mayor uso de procedimientos menos invasivos, ofreciendo un método intermedio entre cirugía laparoscópica y abierta y ayuda al cirujano a adquirir experiencia en las técnicas de laparoscopia. En 1997 Nakada *et al* fueron los primeros en informar la realización de una nefrectomía laparoscópica con asistencia manual (254).

La cirugía laparoscópica con asistencia manual tiene la ventaja de permitir al cirujano la información táctil y el uso de la mano para ayudar en la disección, la retracción, la extracción y el rápido control del sangrado si es necesario (255). Se debe practicar una incisión lo suficientemente grande como para permitir al cirujano o al ayudante introducir la mano y extraer el órgano. La disección con asistencia manual puede ser útil en pacientes con situaciones que dificulten una laparoscopia, como procesos infecciosos o cirugía renal previa (254).

### **3. Seguimiento tras la cirugía radical.**

El seguimiento después del tratamiento de un CR es importante y permite al urólogo controlar e identificar tanto posibles complicaciones postoperatorias, como recidivas y metástasis secundarias, así como un posible empeoramiento de la función renal.

En los últimos años se han publicado diferentes estudios sobre el método y el momento de realización de las exploraciones durante el seguimiento de un CR. No se ha llegado a un consenso sobre la vigilancia después del tratamiento del CR y, de hecho, no hay pruebas aún suficientes para poder afirmar que un diagnóstico precoz de la recidiva frente a otro más tardío mejore la supervivencia.

Sin embargo, el seguimiento es importante para aumentar los conocimientos sobre el CR y debe realizarlo el urólogo, quien debe registrar el tiempo transcurrido hasta la recidiva o la aparición de metástasis.

La recidiva local del cáncer renal tras nefrectomía radical es rara (1,8%), pero es importante su diagnóstico precoz, ya que el tratamiento más eficaz es la terapia citorreductora; algunos estudios demuestran una posible mejora en el pronóstico al asociar agentes biológicos (256).

La recurrencia en el riñón contralateral también es poco frecuente (2-3%) y se relaciona con márgenes quirúrgicos positivos, multifocalidad y el grado (167).

Para tumores menores de 4 cm no existe diferencia en cuanto a recurrencia tras nefrectomía radical o parcial (257). La incidencia de metástasis tras la cirugía radical de riñón es de aproximadamente un 40% (258). Este riesgo de metástasis recae fundamentalmente sobre los tumores de mayor estadio y grado (90, 256, 258-261, 262 {Ljungberg, 1999 #24622, 263-267}). La supervivencia a 5 años de los pacientes con metástasis no tratadas es muy pobre variando entre un 2,7 a un 9% en las mejores series (268) (269). Este porcentaje cambia en los pacientes que reciben algún tipo de tratamiento ya sea mediante inmunoterapia, quimioterapia o con el uso de anticuerpos antifactor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), así como terapias focales con inhibidores de la tirosin quinasa (sunitinib, sorafenib) e inhibidores de la mTOR (tensirolimus), obteniendo una tasa de respuesta que varía entre el 5-40% (198, 270-272). El riesgo de metástasis cambia según el grado o el estadio tumoral. Los pacientes con grado I tienen un 9% de riesgo de metástasis, aumentando a un 61% en los pacientes con grado 2. En cuanto al estadio los pacientes Pt1 tienen un 0-7% de riesgo de metástasis mientras que en los pT2 oscila entre 5,3-26,5% (90, 239, 260, 261 {Levy, 1998 #25436, 263, 265}).

Como ya se ha mencionado anteriormente, el seguimiento tras la cirugía radical es importante pues nos permite entre otras cosas:

- Monitorizar o identificar complicaciones postoperatorias

- Control de la función renal

- Identificación y seguimiento de matástasis así como una posible recurrencia local o en el riñón contralateral (167). Con el fin de poder detectar de manera temprana una posible recidiva o metástasis de la enfermedad así como poder recibir un tratamiento apropiado

de las mismas, es fundamental establecer un protocolo de seguimiento tras la cirugía en los pacientes con cáncer renal intervenidos mediante nefrectomía radical (262). Sin embargo, debemos decir que la evidencia actual de los estudios sobre este protocolo de seguimiento esta basado en datos y analisis puramente descriptivos (nivel III), sin existir en la actualidad ensayos clínicos aleatorizados que puedan apoyar las recomendaciones actuales en el seguimiento del cáncer renal (grado de recomendación B).

### **3.1.1. Protocolos de supervivencia**

Se sabe que la recidiva tumoral y la supervivencia cáncer especifica están altamente relacionados con el estadio tumoral (239, 260-264, 273, 274). Aunque también el grado tumoral (90, 273) y los diferentes subtipos histológicos parecen tener un significado pronóstico, no son sin embargo buenas herramientas de predicción debido a su falta de capacidad para predecir de manera precisa una recidiva o metástasis en tumores con una estadio similar. Es decir, actualmente la diferenciación celular tumoral (90, 265, 275-277) y la diferenciación histológica (277-280) son herramientas poco útiles para el pronóstico tumoral.

Algunos autores han elaborado diferentes protocolos de recidiva y supervivencia mediante la combinación de diferentes factores pronósticos, como pueden ser el estadio, el grado de diferenciación nuclear de Fuhrman y el estado de salud general del paciente ( Protocolo UCLA) (281); síntomas al diagnóstico, características histológicas del tumor, tamaño y estadio tumoral ( Protocolo MSKCC) (240); estadio tumoral, tamaño, grado y presencia de necrosis (SSIGN score; Mayo clinic protocol) (282); o síntomas en el momento del diagnóstico, tamaño tumoral, estadio patológico, grado nuclear de Fhurman, necrosis tumoral, e invasión microvascular (Protocolo MSKCC actualizado) (283).

Cada uno de estos protocolos han demostrado ser capaces de predecir con bastante exactitud la probabilidad de recidiva a 5 años en pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer renal (284).

Basándonos en grupos de riesgo, el grupo de UCLA ha publicado recientemente un protocolo, según, la evidencia científica, para la vigilancia postoperatoria en pacientes

con cáncer renal localizado o localmente avanzado (285). En su estudio retrospectivo 559 pacientes fueron divididos en grupos de bajo riesgo (T1, grado 1–2, ECOG PS = 0), alto riesgo (T3, grade >1, ECOG > 0, and/or T4, grade 1–4, ECOG = 0–3), y riesgo intermedio (resto de combinaciones), de acuerdo con la probabilidad estudiada de supervivencia y recidiva.

Los autores recomiendan realizar revisiones anualmente a los pacientes de bajo riesgo mediante anamnesis, exploración física, analítica y TAC durante los primeros 5 años tras nefrectomía radical, realizando posteriormente una TAC a los 2 y 4 años de seguimiento, sin necesitar más controles pasados los 5 años desde la cirugía radical.

Para los pacientes con riesgo intermedio los autores recomiendan realizar anamnesis, exploración física, analítica y TAC cada 6 meses durante los primeros 3 años, después hacer una revisión hasta los 10 años de seguimiento con un TAC cada 2 años.

Por último, para los pacientes de alto riesgo, recomiendan una vigilancia más estricta, sobretodo a nivel abdominal, con un seguimiento parecido a los de riesgo intermedio salvo en la frecuencia de la realización de la TAC donde recomiendan en este caso realizar una TAC cada 6 meses durante los 2 primeros años de seguimiento, y después anualmente durante los años 2-5 años posteriores. Pasado este tiempo se realizará una TAC bianualmente hasta los 10 años de seguimiento .

Para los grupos de riesgo intermedio y alto se puede alternar una radiografía de torax con una TAC torácica tras 3 años de seguimiento.

La mayor limitación de esta estratificación por grupos es la heterogeneidad entre los mismos. Un sistema pronóstico de recidiva dividido en grupos de riesgo nunca llegará a predecir de manera precisa el riesgo individual de recidiva o metástasis.

Aunque algunos de estos modelos pronósticos han sido validados externamente en diferentes centros (156, 286, 287), su ventaja sobre la vigilancia basada en el estadio específico tumoral necesita ser aun demostrada con mayor fiabilidad mediante estudios prospectivos randomizados y controlados.

Actualmente ,según los datos publicados hasta ahora, el seguimiento del cáncer renal y su posible metástasis sigue estando basado fundamentalmente en el estadio tumoral. Sin embargo, en un futuro, los protocolos de seguimiento y vigilancia deberán incluir más

variables , demostradas en modelos multivariados de supervivencia , que mejoren la capacidad de predicción de una posible metástasis tumoral.

### 3.1.2.Diagnóstico y localización de las metástasis

Los protocolos de supervivencia actuales , basados como hemos dicho en el estadio tumoral, tratan de evidenciar los sitios mas frecuentes de metástasis, así como la media de tiempo hasta que se produce dicha metástasis .En los últimos 10 años se han publicado varios estudios sobre la supervivencia basada en el estadio tumoral tras nefrectomía radical en pacientes con RCC localizado (pT1– 3, N0, Nx, M0) (239, 260, 262, 263, 288). No se ha publicado hasta la fecha ningún estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, siendo la mayor parte de los mismos retrospectivos y observacionales ( nivel de evidencia III/B)

De los 629 pacientes con pT1 tratados en estas series, 3.2–7% desarrollaron metástasis en un tiempo medio de 35-48 meses (239, 260, 262-264). Las metástasis pulmonares fueron las más frecuentes (0–68.7%) siendo moderadamente sintomáticas al diagnóstico (16.6–64%). La mayoría de estas metástasis fueron diagnosticadas mediante la combinación de síntomas referidos al diagnóstico y RX (81–100%). Las metástasis abdominales ocurrieron en un porcentaje inferior a 1,6% de los pacientes siendo sólo un 0,3% sintomáticas. Las metástasis óseas y cerebrales fueron todas diagnosticadas debido a su sintomatología.

Entre los 301 pacientes con pT2 y 351 pacientes con pT3, un 14-27% (pT2) y un 26-54% (pT3) desarrollaron metástasis en un tiempo medio de 25-32 meses y 11-22 meses respectivamente (239, 260, 262-264).

Como hemos dicho anteriormente, las metástasis pulmonares fueron las predominantes, afectando al 50% de pT2 y 41.8– 63.2% de pT3. De todas ellas fueron sintomáticas al diagnóstico entre un 11–71.4% y un 4.1–75% para pT2 y pT3 respectivamente.

Las metástasis abdominales aparecieron en el 0–38.5% de pT2 y 13.9–42.1% de pT3. La mayoría de éstas fueron diagnosticadas mediante la combinación de signos y síntomas físicos, así como valores hepáticos alterados en las muestras de laboratorio (pT2: 60–100%; pT3: 73.3–100%).

La afectación linfática se produjo en hasta un cuarto de los pacientes (pT2: 5.8–23%; pT3: 11.6–26.3%). En ninguno de los pacientes se produjeron síntomas relevantes, siendo la mayoría de ellos diagnosticados de su afectación ganglionar mediante TAC.

Las metástasis óseas fueron frecuentes (pT2: 17.6–45%; pT3: 16–26.5%) y muy sintomáticas (pT2: 67–100%; pT3: 57–100%). Todas fueron diagnosticadas mediante la combinación de la historia clínica, valor de fosfatasa alcalina y RX del esqueleto axial.

Las metástasis cerebrales fueron poco frecuentes (pT2: 0–15.4%; pT3: 4.4–11.1%) y se desarrollaron en estados avanzados de la enfermedad. Éstas fueron sintomáticas en todos los casos.

Estos datos evidencian que la localización más frecuente de las metástasis por cáncer renal se da a nivel de pulmón y abdomen. La prevalencia de estas metástasis depende del estadio tumoral y en la mayoría de los casos se puede llegar al diagnóstico sólo con la realización de una exploración física, una analítica y una evaluación radiológica (Nivel de evidencia III/B).

### **3.1.3. Tiempo de seguimiento.**

Entre todos los estudios sobre la vigilancia de CCR, la metástasis pulmonar más tardía fue encontrada a los 67 meses para los pacientes con pT1 al diagnóstico, entre los 60-96.6 meses para los pT2 y 59-137,9 meses para los pT3 (239, 260, 262-264).

La última lesión abdominal fue hallada a los 97 meses para los pT1, 29,1-92 meses para los pT2 y 18,2-70 meses para los pT3. La lesión ósea más tardía fue encontrada a los 42–144, 96.7–144 y 36–65 meses para los pT1, pT2 y pT3 respectivamente. (3,5–8). Sandock et al (260). El 85% de recidivas tumorales ocurren en los tres primeros años de seguimiento, ocurriendo el 15% restante entre los 3,4-11,4 años.

En el trabajo de Ljunberg y col. (239) el 43 % de las metástasis se producen en el primer año, el 70% en los dos primeros años, un 80% a los 3 años y el 93% del total a los 5 años del seguimiento. Sólo un 7% de las metástasis ocurren tras 5 años de seguimiento, siendo además la mayoría de ellas asintomáticas.

En el trabajo de Stephenson y col. (263) se observó un 25% y 21% de recidivas a los 5 años de seguimiento en los pacientes con pT1 y pT2 respectivamente. En los pT3 se observó un 4,3% de recidivas a los 3 años para los pT3a y un 7,1% para los pT3b. Es interesante observar en este trabajo, cómo los pacientes están en riesgo de recidiva durante un tiempo similar independientemente de ser de mayor (pT3) ó menor riesgo (pT1, pT2) (262).

Todos estos datos sugieren que se debe tener especial atención durante el seguimiento en los primeros 3-5 años tras la cirugía (nivel de evidencia III/B), pudiendo hacerse un seguimiento algo mas laxo , de menor frecuencia, tras completar un periodo de 3 años (nivel de evidencia III/B). Sin embargo, a pesar de que los datos anteriormente mencionados indican un seguimiento estricto durante al menos los 3-5 priemors años, también indican que el seguimiento debe ser a largo plazo, llegando a ser incluso de por vida, pues siempre hay posibilidades de una recidiva tardía (264) ,(289).

### 3.1.4.Principales esquemas de seguimiento propuestos en la literatura

En la ultima década se han publicado diferentes esquemas de vigilancia tras la nefrectomía (nivel de evidencia III/B) (Tabla 9) (260) (261) (262). (239). (263), (264) (289). (290).

| <b>AUTOR</b> | <b>Anamnesis, exploración física, analítica</b> | <b>RX</b> | <b>TAC</b> | <b>Grado de recomendación</b> |
|--------------|---|-----------|------------|-------------------------------|
|--------------|---|-----------|------------|-------------------------------|

#### **pT1**

|               |  |   |                                  |       |
|---------------|--|---|----------------------------------|-------|
| Sandock 1995  | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente    | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente | No recomendado                   | III/B |
| Hafez 1997b   | Anualmente   | Anualmente  | Cada 2 años para tumores >2.5 cm | III/B |
| Levy 1998     | Anualmente   | Anualmente  | No recomendado                   | III/B |
| Ljunberg 1999 | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente    | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente | NO recomendado                   | III/B |
| Gofrit 2001b  | No recomendado en tumors pT1a<br>Periodico para Pt1b | NO recomendado en tumors pT1a                     | NO recomendado en tumors pT1a    | III/B |

**pT2**

|               |  |  |                                  |       |
|---------------|--|--|----------------------------------|-------|
| Sandock 1995  | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente                    | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente                    | No recomendado                   | III/B |
| Hafez 1997    | Anualmente   | Anualmente   | Cada 2 años para tumores >2.5 cm | III/B |
| Levy 1998     | Anualmente   | Anualmente   | A los 26 y 60 meses              | III/B |
| Ljunberg 1999 | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente                    | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente                    | Anualmente                       | III/B |
| Gofrit        | Seguimiento periodico meticuloso                                     | Seguimiento periodico meticuloso                                     | Seguimiento periodico meticuloso | III/B |
| Mickish 2001c | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente entre los 3-5 años | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente entre los 3-5 años | No recomendado                   | IV/C  |

**pT3**

|               |   |   |  |       |
|---------------|---|---|--|-------|
| Sandock 1995  | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente | No recomendado                                   | III/B |
| Hafez 1996    | Anualmente  | Anualmente  | Cada 6 meses durante 2 años. Despues cada 2 años | III/B |
| Levy 1998     | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente | A los 26 y 60 meses                              | III/B |
| Ljunberg 1999 | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente | A los 6 y 12 meses                               | III/B |

|              |   |   |   |       |
|--------------|---|---|---|-------|
| Gofrit 2001  | Seguimiento periodico meticoloso                                      | Seguimiento periodico meticoloso                                      | Seguimiento periodico meticoloso                                      | III/B |
| Mickish 2001 | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente entre los 3-10 años | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente entre los 3-10 años | Cada 6 meses hasta los 3 años. Despues anualmente entre los 3-10 años | IV/C  |

Tabla 9. Principales protocolos de vigilancia según estadio tumoral publicados entre 1995-2005 (291).

Se recomienda hacer una primera consulta a las 4-6 semanas de la cirugía en la que se incluya una exploración física donde se puedan valorar posibles complicaciones de la cirugía, una analítica incluyendo la creatinina para valorar la función renal , así como hemoglobina para controlar una posible anemización por el sangrado durante la cirugía. En el caso de que la Fosfatasa alcalina (FA) preoperatoria estuviera alterada es recomendable realizar una segunda determinación tras la cirugía para descartar la posibilidad de tumor residual o la presencia de metástasis (289).

A lo largo del seguimiento se realizarán sólo pruebas de imagen con radionúclidos a los pacientes sintomáticos o con elevación de la FA.

En algunos trabajos publicados se recomienda para los pacientes con pT1 y pT2 un seguimiento cada 6 meses durante los primeros 3 años donde se incluya una RX de control, continuando posteriormente con un seguimiento anual. (239, 260, 289). Sin embargo, la mayor parte de los estudios recomiendan para estos tumores un seguimiento algo mas laxo con una revisión anual desde el primer año de la cirugía (261-263, 290).

En el caso de los tumores pT3 hay una mayor concordancia entre los estudios publicados recomendando todos un seguimiento con RX cada 6 meses durante los primeros 3 años y un seguimiento anual posteriormente.

3 de los 8 estudios mas representativos al respecto recomiendan una TAC de rutina para los pacientes con estadio pT2 (261, 262, 290) y 7 de 8 recomiendan este mismo TAC de rutina para los pacientes con pT3-b (239, 261-264, 289, 290).

En el trabajo de Sandock et al (260) se demuestra que tan solo un 0,73% de pacientes se beneficiarán de una TAC rutinaria en el seguimiento, recomendando realizar una TAC solo ante la sospecha de una posible recidiva por síntomas o parámetros anormales de laboratorio. En otro estudio publicado por Levy y col. (262) sólo un 9% de los pacientes con metástasis eran diagnosticados sin haber presentado ningún síntoma, anomalía en las cifras de laboratorio o recidiva de la enfermedad en otra localización. La TAC realizada durante el seguimiento no detectó metástasis antes de los 29 meses de seguimiento independientemente del estadio patológico. Es por ello que los autores recomiendan un seguimiento postoperatorio donde se realice una TAC de control a los 24 y 60 meses.

A diferencia de este último trabajo comentado, el grupo de Ljunberg y col. (239) encuentra en su serie que una de cada nueve metástasis intraabdominal /retroperitoneal es detectada mediante TAC recomendando por lo tanto realizar esta prueba a los 6 y 12 meses en los pacientes de alto riesgo como son los pT3.

El resto de estudios recomiendan una TAC cada 6 meses (261, 289) o anualmente (239) (290) para los pacientes con pT3 hasta el segundo (261). (290) o tercer año (239, 263) postoperatorio y después anualmente (289) o cada 2 años (261, 263, 290).

La guía de carcinoma de células renales de la Asociación Europea de Urología (EAU) concluye que cuando el riesgo de recurrencia tumoral o de progresión sistémica es muy bajo, no es necesario realizar TAC; en el grupo de riesgo intermedio se debe realizar un seguimiento más estrecho con TAC periódico, el cual ha de realizarse rutinariamente en caso de riesgo alto (126).

A pesar de estas recomendaciones hay 2 temas que necesitan ser evaluados con más profundidad y requieren análisis prospectivos en el futuro. Hasta ahora no existe ningún valor analítico capaz de detectar metástasis pulmonares o linfáticas, lugares donde se producen una gran parte de las metástasis del cáncer renal.

Los exámenes analíticos detectan principalmente metástasis sintomáticas como son las metástasis óseas o hepáticas. Al ser la mayoría de estas metástasis sintomáticas al diagnóstico es muy difícil valorar y establecer la recomendación de realizar dichas pruebas analíticas de forma rutinaria para el diagnóstico y seguimiento de las metástasis.

La TAC torácica parece ser más útil que la RX torácica convencional en la detección temprana de las metástasis pulmonares y de los ganglios linfáticos torácicos. Sin embargo, aún es necesario el desarrollo de estudios prospectivos que comparen ambas pruebas de imagen para poder plantear la incorporación de la TAC torácica en el seguimiento del CCR tras la nefrectomía radical.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



## **1.Hipótesis**

Existen factores que influyen en la supervivencia a largo plazo en el cáncer renal de células claras después de la nefrectomía radical.

## **2. Objetivos del estudio**

1.Conocer la supervivencia cáncer específica global en los pacientes intervenidos mediante nefrectomía radical por cáncer renal de células claras.

2.Conocer la supervivencia cáncer específica en relación al grado de Fuhrman en los pacientes intervenidos mediante nefrectomía radical por cáncer renal de células claras.

3.Conocer factores relacionados con el tumor que influyen en la supervivencia cáncer específica en los pacientes intervenidos mediante nefrectomía radical por cáncer renal de células claras.

4.Describir la relación entre el estadio tumoral T y grado Fuhrman en el cáncer renal de células claras, así como su relación con la mortalidad.

5.Describir las principales características de distribución de grados de Fuhrman en relación a sexo y edad de los pacientes.

6.Describir la relación entre las características inmunohistoquímicas y la progresión oncológica y mortalidad.

7.Evaluar el papel del tratamiento coadyuvante.



### **III. MATERIAL Y MÉTODO**



## **1.Generalidades**

Estudio multicéntrico observacional de una muestra de pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por cáncer renal de células claras (CRCC).

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

Los pacientes eran procedentes del Área de Salud de Salamanca, Área de Salud de Zamora, Área de Salud de Cáceres. Las nefrectomías fueron practicadas en el Hospital Universitario de Salamanca, Hospital General Santísima Trinidad de Salamanca. En el estudio multicéntrico aportan colaboraciones investigadores del Hospital Universitario San Pedro de Logroño y del Complejo Asistencial Universitario de León.

Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

## **2.Instalaciones.**

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

### **3.Método.**

#### **3.1.Selección muestral.**

La selección muestral se obtiene de los historiales clínicos de una serie de 668 pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC en los centros mencionados.

#### **3.2.Diseño del estudio**

**Se trata de un estudio retrospectivo observacional.**

En las historias clínicas de la serie de 668 pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC en los centros mencionados se investigan el pronóstico en base a la supervivencia y las complicaciones.

#### **3.3. Grupos de estudio**

En 668 pacientes intervenidos de nefrectomía radical por carcinoma renal de células claras se distinguen los siguientes grupos de estudio:

GRUPO 1 (G1, n= 40): pacientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC con Fuhrman I.

GRUPO 2 (G2, n= 384): pacientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC con Fuhrman II.

GRUPO 3 (G3, n= 186): pacientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC con Fuhrman III.

GRUPO 4 (G4, n= 58): pacientes de pacientes intervenidos quirúrgicamente de nefrectomía radical por CRCC con Fuhrman IV.

#### **3.4.VARIABLES ESTUDIADAS.**

En cada grupo se analizan, estratificando según corresponda:

♦.-Edad.

♦.-Sexo.

♦.-Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

$$IMC = \frac{peso(kg)}{altura^2(m)}$$

◆.-Síntomas de inicio

Codificación:

Asintomático =incidental si=1, no=2

Hematuria si=1, no=2

Dolor si=1 no=2

Masa si=1, no=2.

Síntomas de metástasis u otros si=1

No=2

◆.-Anatomía Patológica: dado que el grado de Fuhrman determina los grupos, en este apartado se analizan marcadores inmunohistoquímicos:

Codificación:

Vimentina+: una columna: si=1, no=2

EMA +: una columna: si=1, no=2

CD10-: una columna: si=1, no=2

CK 7 -: una columna: si=1, no=2

actina -: una columna: si=1, no=2

actina +: una columna: si=1, no=2

desmina -: una columna: si=1, no=2

Ecadherina+ : una columna: si=1, no=2

◆.-Diámetro del tumor en cm.

◆.-Estadio TNM.

Se siguió la clasificación TNM empleada por la Asociación Europea de Urología (tabla 3) {Ljungberg, 2016 #4107}.

| <b>T – Tumor primario</b>                |  |  |    |
|--|--|--|----|
| TX                                       | El tumor primario no puede ser evaluado  |  |    |
| T0                                       | No hay evidencia de tumor primario   |  |    |
| T1                                       | Tumor $\leq 7$ cm o menor en la dimensión mayor, limitado al riñón   |  |    |
|  | T1a  | Tumor $\leq 4$ cm o menor  |    |
|  | T1b  | Tumor $> 4$ cm pero $\leq 7$ cm  |    |
| T2                                       | Tumor $> 7$ cm en la dimensión mayor, limitado al riñón  |  |    |
|  | T2a  | Tumor $> 7$ cm pero $\leq 10$ cm   |    |
|  | T2b  | Tumores $> 10$ cm, limitados al riñón  |    |
| T3                                       | Tumor extendido a vena renal o tejidos perinéfricos pero no a la glándula adrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota |  |    |
|  | T3a  | Tumor se extiende masivamente a la vena renal o sus ramas que contienen músculo, o el tumor invade la grasa perirenal y/o del seno renal (grasa peripelvis renal), pero no sobrepasa la fascia de Gerota |    |
|  | T3b  | Tumor que se extiende masivamente en la vena cava por debajo del diafragma   |    |
|  | T3c  | Tumor que se extiende masivamente en la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava   |    |
| T4                                       | Tumor sobrepasa la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua ala glándula adrenal ipsilateral)                        |  |    |
| <b>N – Nódulos linfáticos regionales</b> |  |  |    |
| NX                                       | Los nódulos linfáticos regionales no pueden ser evaluados  |  |    |
| N0                                       | No hay metástasis en los nódulos linfáticos  |  |    |
| N1                                       | Sí hay metástasis en los nódulos linfáticos regionales   |  |    |
| <b>M – Metástasis a distancia</b>        |  |  |    |
| M0                                       | No hay metástasis a distancia  |  |    |
| M1                                       | Sí hay metástasis a distancia  |  |    |
| <b>TNM stage grouping</b>                |  |  |    |
| Estadio I                                | T1   | N0   | M0 |
| Estadio II                               | T2   | N0   | M0 |
| Estadio III                              | T3   | N0   | M0 |
|  | T1, T2, T3   | N1   | M0 |
| Estadio IV                               | T4   | Cualquier N  | M0 |
|  | Cualquier T  | Cualquier N  | M1 |

Tabla 3. Clasificación TNM del carcinoma de células renales (88, 89).

◆.-Antecedentes patológicos: médicos y quirúrgicos según la siguiente codificación:

|                        | CONDICIONES MEDICAS              | Codificación en números |
|------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Patología médica<br>2. | Circulatorio: HTA                | 2.1.                    |
|                        | Cardiopatía isquémica            | 2.2.                    |
|                        | Alteraciones del ritmo cardíaco  | 2.2.1.                  |
|                        | Diabetes                         | 2.3.                    |
|                        | -Tipo 1                          | 2.3.1.                  |
|                        | -Tipo 2                          | 2.3.2.                  |
|                        | Digestivo: gastritis, ulcus      | 2.4.                    |
|                        | Trastorno metabólico             | 2.5.                    |
|                        | -Dislipemia                      | 2.5.1.                  |
|                        | -Hipotiroidismo                  | 2.5.2.                  |
|                        | -Obesidad                        | 2.5.3.                  |
|                        | Trastorno neurológico central    | 2.6.1.                  |
|                        | Trastorno neurológico periférico | 2.6.2.                  |
|                        | Próstata                         | 2.7.                    |
|                        | -HBP                             | 2.7.1.                  |
|                        | -cáncer                          | 2.7.2.                  |
|                        | Trastorno psiquiátrico           | 2.8.                    |
|                        | -Ansiedad                        | 2.8.1.                  |
|                        | -Depresion                       | 2.8.2.                  |
|                        | -Otros trastornos psiquiátricos  | 2.8.3.                  |
|                        | respiratorio                     | 2.9.                    |
|                        | traumatologico                   | 2.11.                   |
|                        | ORL                              | 2.12.                   |
|                        | Otras enfermedades               | 2.14.                   |
|                        | Ca.vesical                       | 2.14.1.                 |
|                        | Ca gástrico                      | 2.14.2.                 |
|                        | Ca páncreas                      | 2.14.3.                 |
|                        | Ca laringe                       | 2.14.4.                 |
|                        | Ca útero                         | 2.14.5.                 |
|                        | ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS         | 3.                      |

|  |   |        |
|--|---|--------|
|  | abdominal                                   | 3.1.   |
|  | neurologico                                 | 3.2.   |
|  | pelviano                                    | 3.3.   |
|  | -adenomectomía prostática                   | 3.3.1. |
|  | -prostatectomía radical                     | 3.3.2. |
|  | -radioterapia prostática                    | 3.3.3. |
|  | -tratamiento quirúrgico IU                  | 3.3.4. |
|  | -Fistula perianal                           | 3.4.   |
|  | -hemorroidectomía                           | 3.5.   |
|  | -Quiste pilonidal                           | 3.6.   |
|  | -LEOC                                       | 3.7.   |
|  | Otras Q                                     | 3.8.   |
|  | -RTU  | 3.9.   |
|  | Cirugía respiratorio                        | 3.11.  |
|  | Bx prostática                               | 3.12.  |
|  | Braquiterapia                               | 3.13.  |
|  | BMV   | 3.14.  |
|  | TRATAMIENTOS                                | 4.     |
|  | DIABETES                                    | 4.1.   |
|  | -metformina                                 | 4.1.1. |
|  | -otros antidiabéticos orales (sitagliidina) | 4.1.2. |
|  | -insulina                                   | 4.1.3. |
|  | analgesico                                  | 4.2.   |
|  | -primer nivel                               | 4.2.1. |
|  | -segundo nivel                              | 4.2.2. |
|  | -tercer nivel                               | 4.2.3. |
|  | Broncodilatador                             | 4.3.   |
|  | Colesterol-hipolipemiente                   | 4.4.   |
|  | HTA   | 4.5.   |
|  | -ARA 2                                      | 4.5.1. |
|  | -Diuretico                                  | 4.5.2. |
|  | -IECA                                       | 4.5.3. |
|  | -Beta-bloqueantes                           | 4.5.4. |
|  | Calcioantagonistas                          | 4.5.5. |
|  | PROSTATA                                    | 4.6.   |
|  | -alfa-bloq                                  | 4.6.1. |
|  | -fitoterapia                                | 4.6.2. |
|  | -finas/dutasteride                          | 4.6.3. |

|  |                          |        |
|--|--------------------------|--------|
|  | -otros descongestivos p. | 4.6.4. |
|  | Protector gástrico       | 4.7.   |
|  | -almagato                | 4.7.1. |
|  | -omeprazol               | 4.7.2. |
|  | Ácido acetil salicílico  | 4.18.  |
|  | Enoxaparina sódica       | 4.19.  |
|  | TOXICOS                  | 5.     |
|  | -ninguno                 | 5.1.   |
|  | Fumador-no consta        | 5.2.1. |
|  | -no                      | 5.2.2. |
|  | -Activo cig/día          | 5.2.3. |
|  | -exfumador               | 5.2.4. |
|  | NINGUN ANTECEDENTE       | 8.     |

Tabla 10. Codificación de antecedentes patológicos.

◆.-ASA

◆.-Estudios complementarios:

ECOGRAFIA si=1, no=2

TAC si=1, no=2

Gammagrafía si=1, no=2

RMN si=1, no=2

◆.-Evolución oncológica: codificación:

NO RECIDIVA NI METASTASIS=1, RECIDIVA LOCAL=2, MTX ÓSEAS=3,  
METASTASIS NO ÓSEAS=4, OTRAS=5.

◆.-Supervivencia.

◆.-TRATAMIENTO DEL CRCC DESPUES DE LA NEFRECTOMIA:

Everolimus: codificación=1

INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2<sup>a</sup>): codificación=2

Pazopanib: codificación=3

Sunitinib (Sutent®): codificación=4

VINBLASTINA: codificación=5

◆.-COMPLICACIONES: Necesidad de tratamiento adyuvante:

◆ANALGÉSICOS: codificación: primer nivel= 1, segundo nivel =2, tercer nivel =3.

Se distinguen varios tipos según los escalones de analgésicos de la OMS:

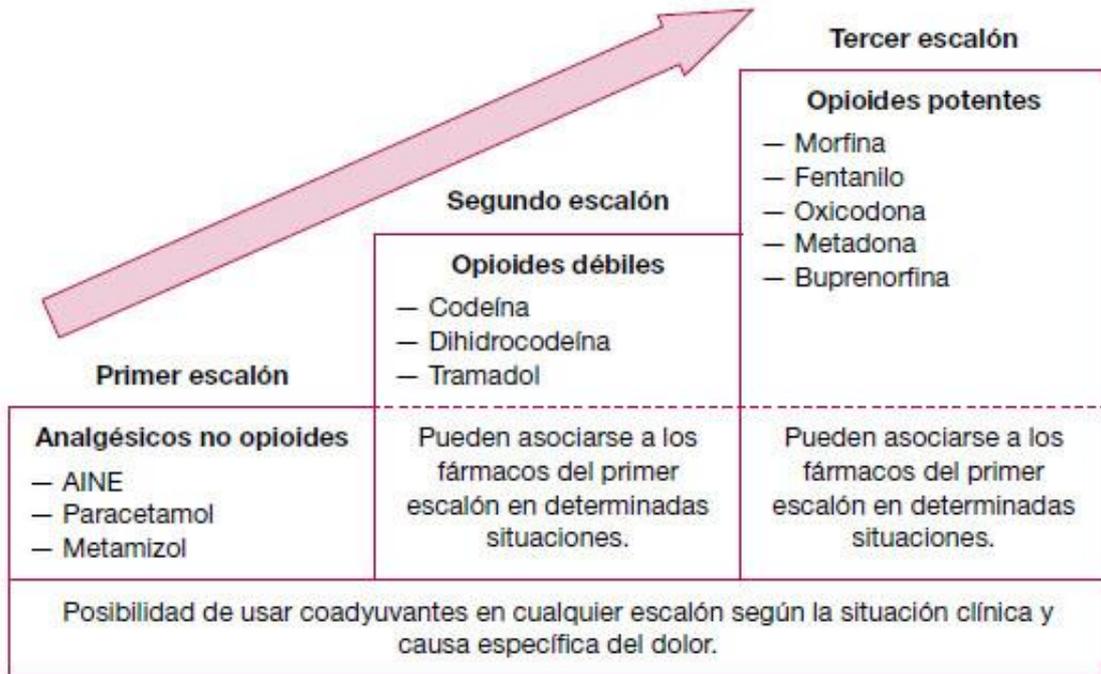


Tabla 11. Escalera analgésica de la OMS modificada (292).

Analgésico de primer nivel:

Paracetamol (GELOCATIL®)

Tramadol (Adolonta®, Zardiar® -tramadol más paracetamol-).

Antiemético: Metoclopramida (PRIMPERÁN®).

Fentanilo (Actiq®).

◆Coadyuvantes: codificado como analgesia=4.

Gabapentina (Neurontin®)

Pregabalin (Lyrica®).

◆Corticoides: codificado como si=1, no=2.

Prednisona

### **3.5.Tamaño muestral**

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según el pronóstico después de nefrectomía radical por carcinoma renal de células claras en relación a características de la enfermedad, del paciente, supervivencia, complicaciones, obteniendo un mínimo por grupo de 40 (293).

### **4.Consentimientos informados**

Todas los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (294).

### **5.Análisis estadístico**

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi2, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallys para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan Meier.

Se aceptó una significación estadística para  $p < 0,05$ .

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007.

## **6.Conflicto de intereses**

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

## **IV. RESULTADOS**



## 1.Edad.

### 1.01.Edad en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La Edad media fue 65.16 años, SD 11.90, mediana 67, rango 29-88 (figura 9).

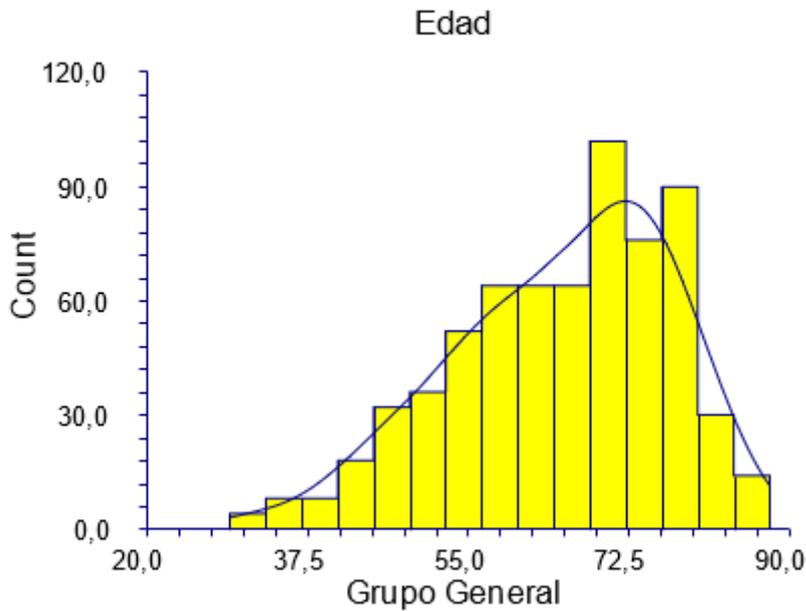


Figura 9. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 11 y las figuras 10 y 11 muestran la edad en los grupos. La edad en GG fue inferior en el subgrupo G4 ( $p=0,001538$ ).

| Grupo | Edad media | Sd    | Mediana | Rango |
|-------|------------|-------|---------|-------|
| G1    | 65         | 8.38  | 65      | 49-83 |
| G2    | 66.14      | 12.37 | 69      | 29-88 |
| G3    | 64.93      | 11.33 | 67      | 33-85 |
| G4    | 59.62      | 11.28 | 58      | 36-84 |

Tabla 11. Edad en G1, G2, G3, G4.

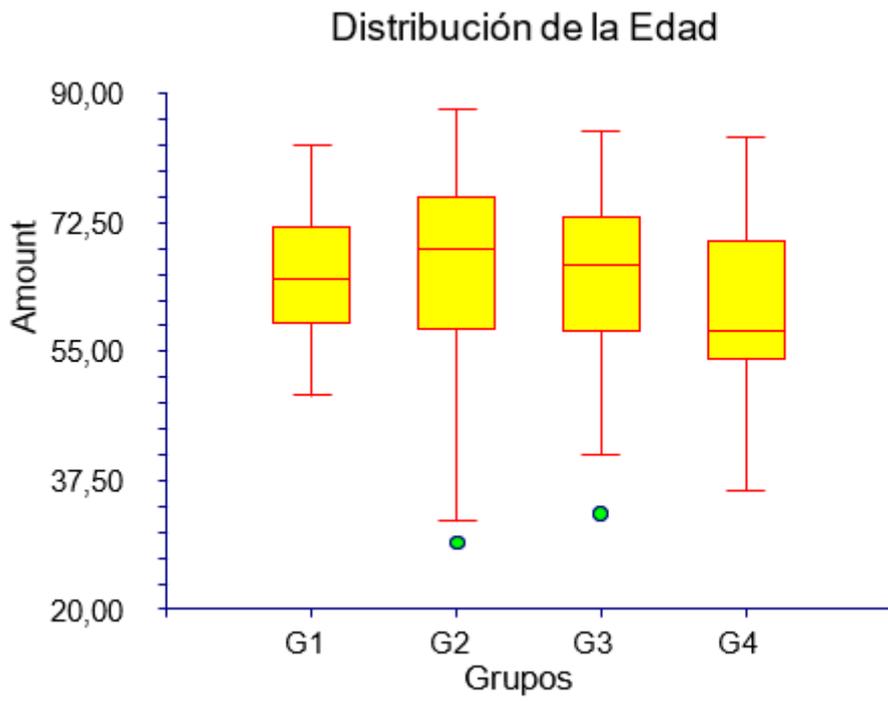


Figura 10. Distribución de la edad.

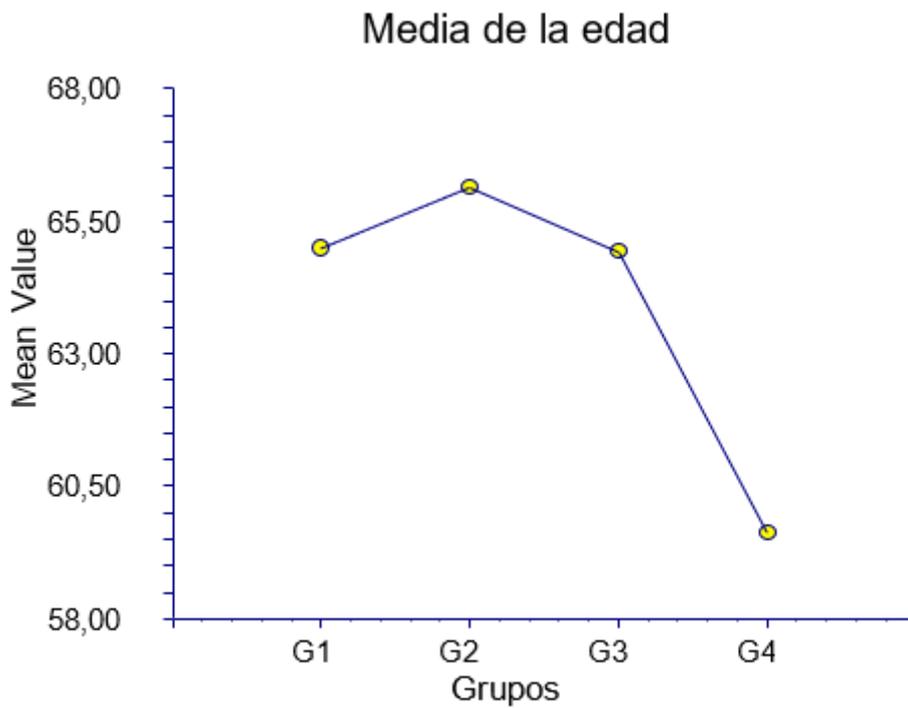


Figura 11. Media de la edad.

## 2. Índice de Masa Corporal (IMC).

### 2.01. Índice de Masa Corporal (IMC) en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La media del Índice de Masa Corporal (IMC) fue 27.09 kg/m<sup>2</sup>, SD 3.99, mediana 26.32, rango 18.08-45.65 (figura 12).

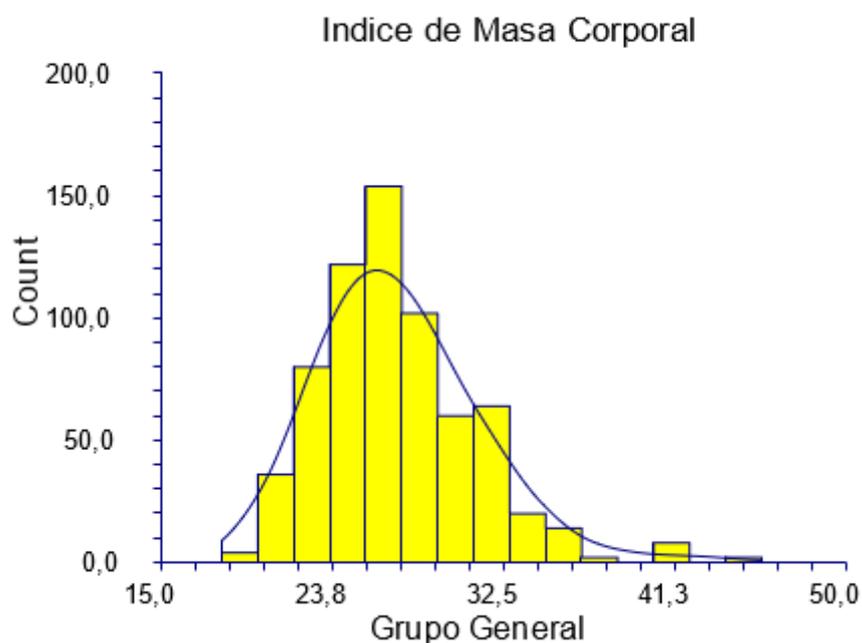


Figura 12. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.

La tabla 12 y las figuras 13 y 14 muestran el Índice de Masa Corporal (IMC) en los grupos. El Índice de Masa Corporal (IMC) en GG, no hubo diferencia ( $p= 0,131720$ ).

| Grupo | IMC, media | Sd   | Mediana | Rango       |
|-------|------------|------|---------|-------------|
| G1    | 26.61      | 2.59 | 26.69   | 20.32-32.44 |
| G2    | 26.95      | 3.73 | 26.29   | 18.08-45.65 |
| G3    | 27.64      | 4.42 | 26.4    | 18.34-40.98 |
| G4    | 26.55      | 4.88 | 25.26   | 20.98-36.41 |

Tabla 12. Índice de Masa Corporal (IMC) en G1, G2, G3, G4.

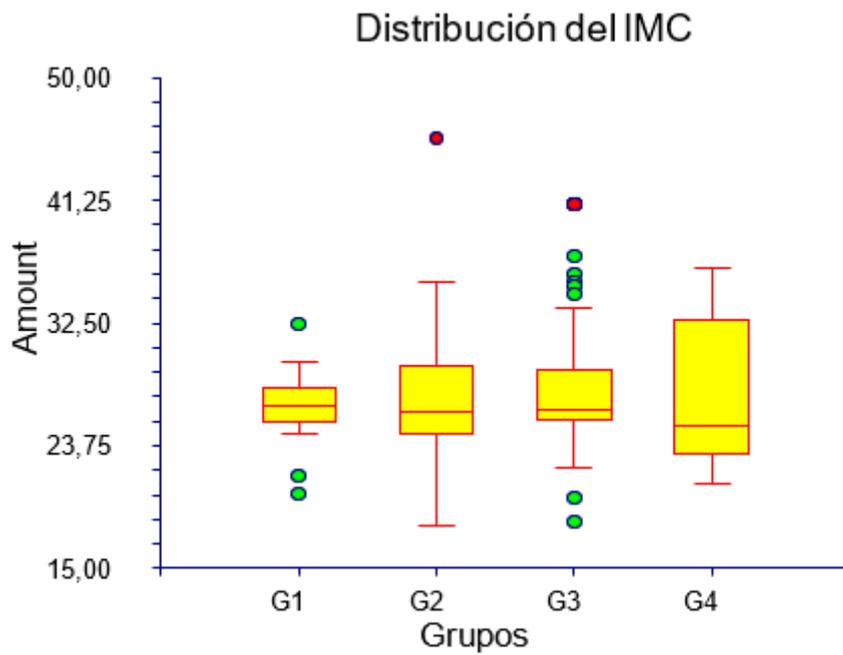


Figura 13. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC).

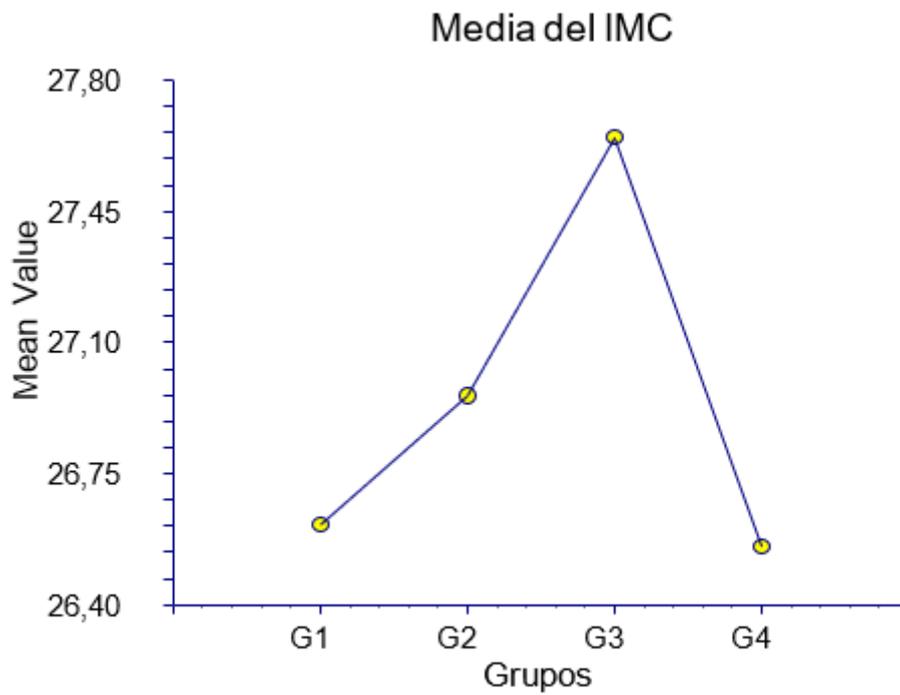


Figura 14. Media del Índice de Masa Corporal (IMC).

3. Diámetro del tumor (cm).

3.01. Diámetro del tumor (cm) en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

La media del Diámetro del tumor fue 5.92 cm, SD 2.82, mediana 5, rango 1-17cm (figura 15).

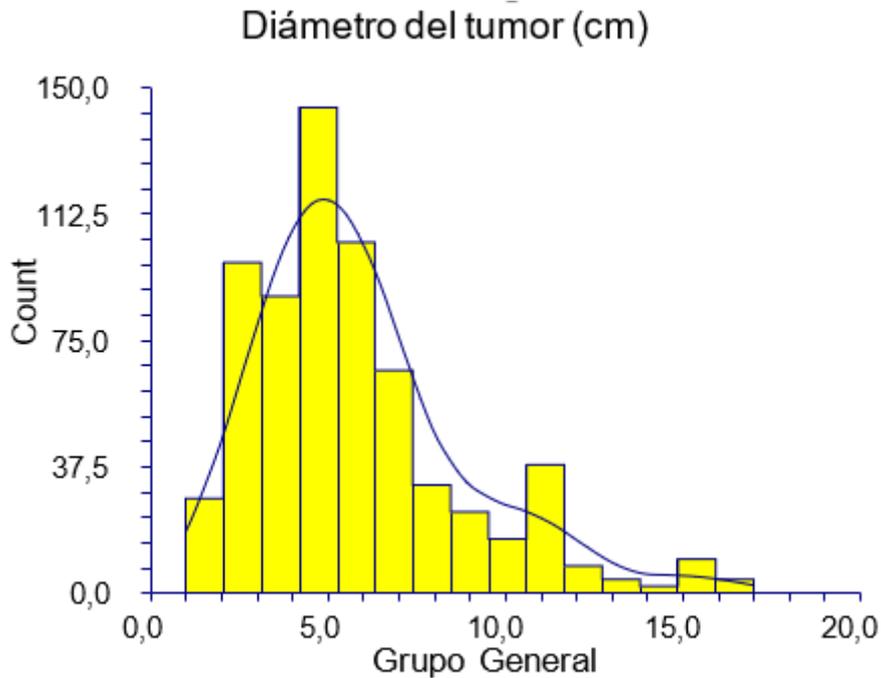


Figura 15. Distribución del Diámetro del tumor (cm) en muestra general.

La tabla 13 y las figuras 16 y 17 muestran el Diámetro del tumor (cm) en los grupos, fue inferior en el subgrupo G1 ( $p= 0,0000001$ ).

| Grupo | Diámetro del tumor, media | Sd   | Mediana | Rango |
|-------|---------------------------|------|---------|-------|
| G1    | 4.63                      | 2.24 | 4       | 2-12  |
| G2    | 5.58                      | 2.72 | 5       | 1-17  |
| G3    | 6.06                      | 2.51 | 6       | 2-15  |
| G4    | 8.73                      | 3.11 | 9       | 4-15  |

Tabla 13. Diámetro del tumor (cm) en G1, G2, G3 y G4.

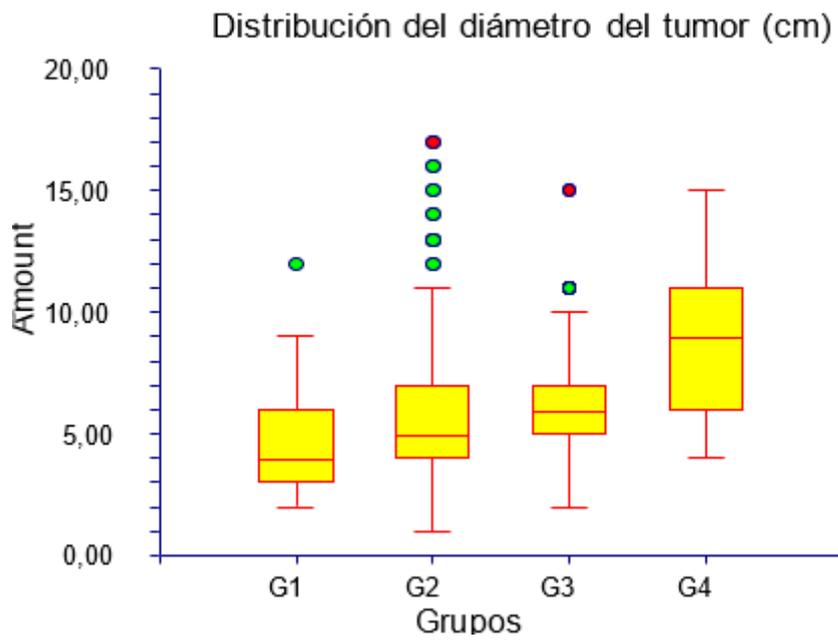


Figura 16. Distribución del Diámetro del tumor (cm).

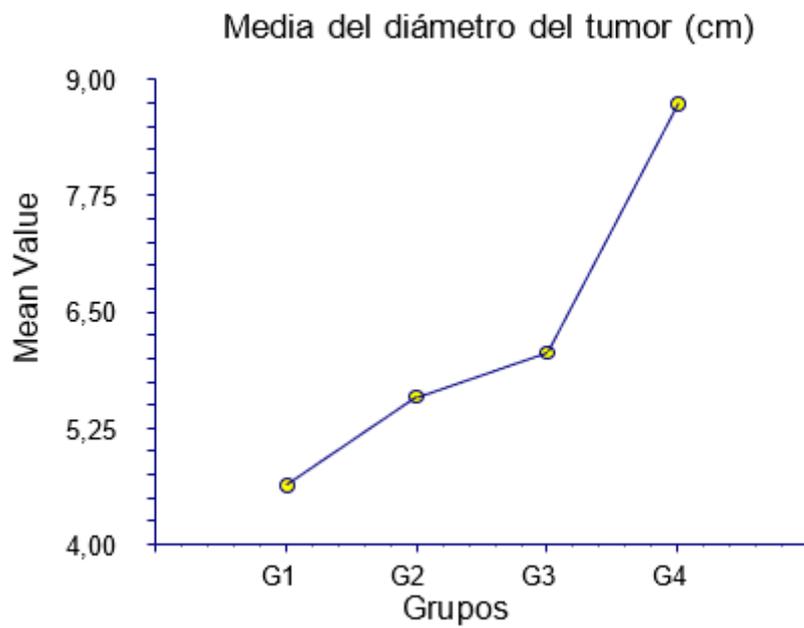


Figura 17. Media del Diámetro del tumor (cm).

3.02. Correlación Diámetro del tumor (cm) y supervivencia en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

La figura 18 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, mayor es la mortalidad. Pendiente -1,0556, correlación -0,1658, coeficiente de variación 0,4342.

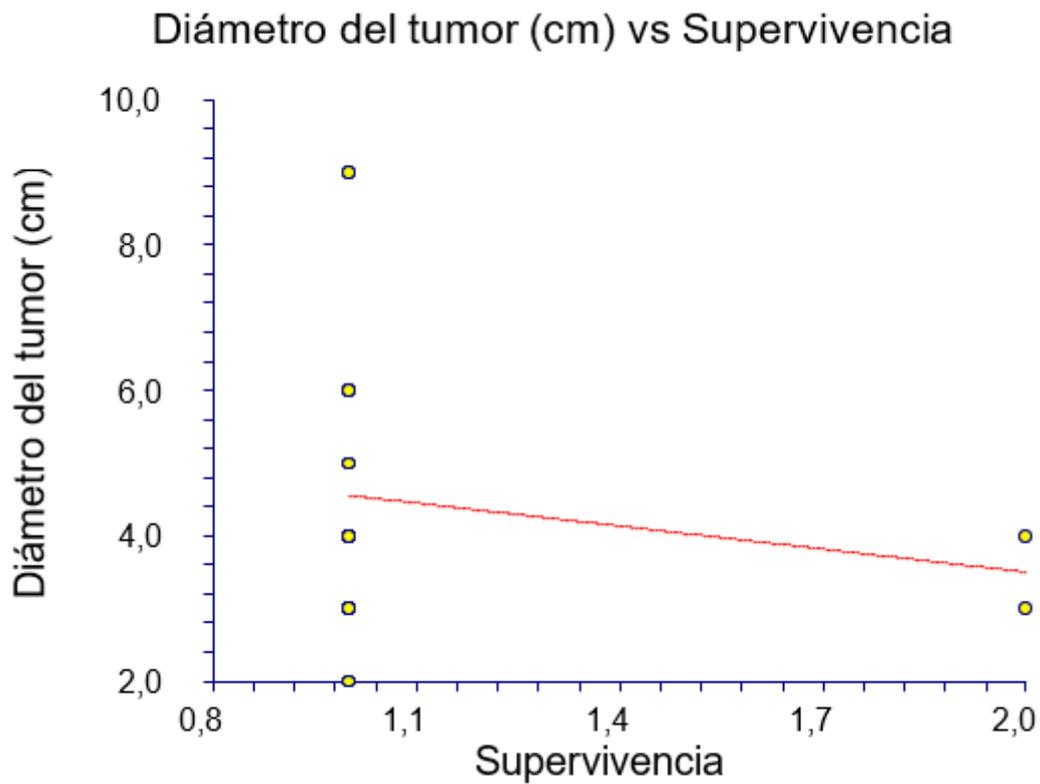


Figura 18. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman I.

La figura 19 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor , mayor es la mortalidad. Pendiente 0,6260, correlación 0,0965, coeficiente de variación 0,4882.

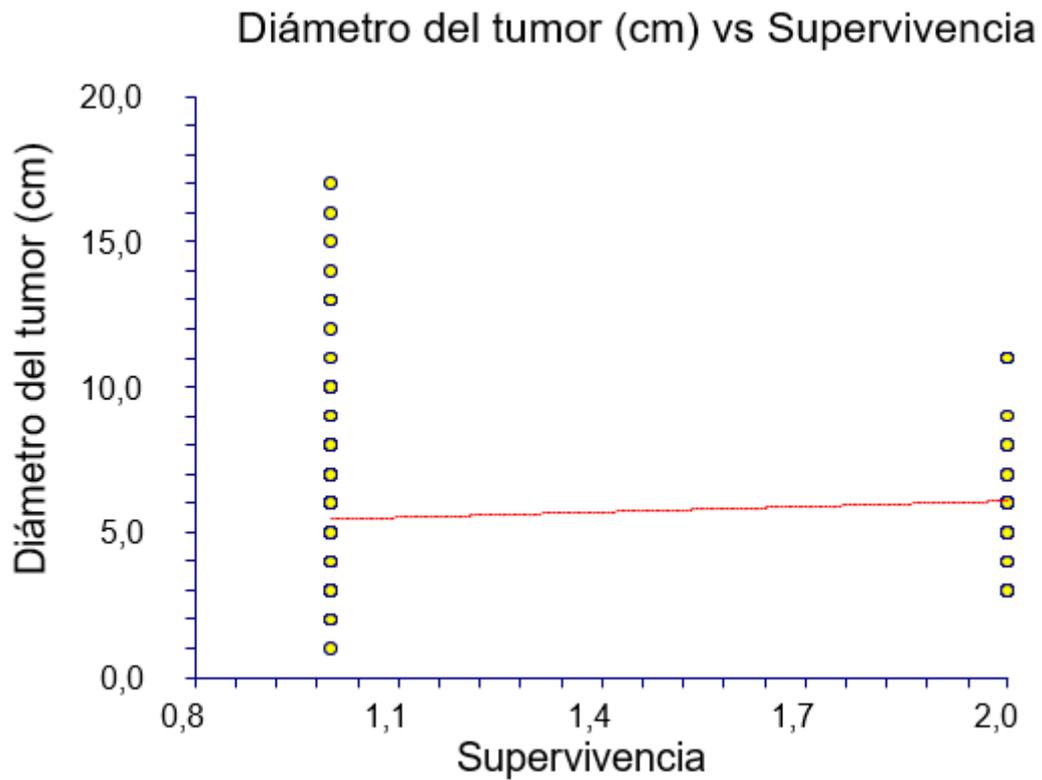


Figura 19. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman II.

La figura 20 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, mayor es la mortalidad. Pendiente -0,0214, correlación -0,0042, coeficiente de variación 0,4154.

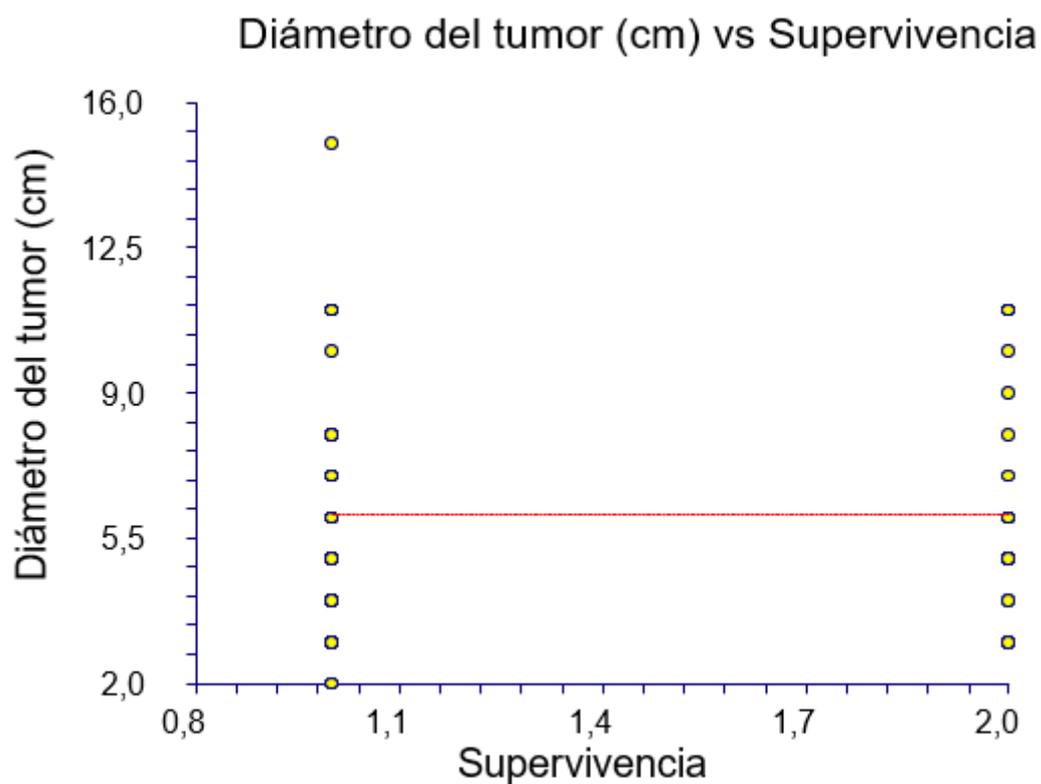


Figura 20. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman III.

La figura 21 muestra la correlación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, mayor es la mortalidad. Pendiente 2,0588, correlación 0,3282, coeficiente de variación 0,3377.

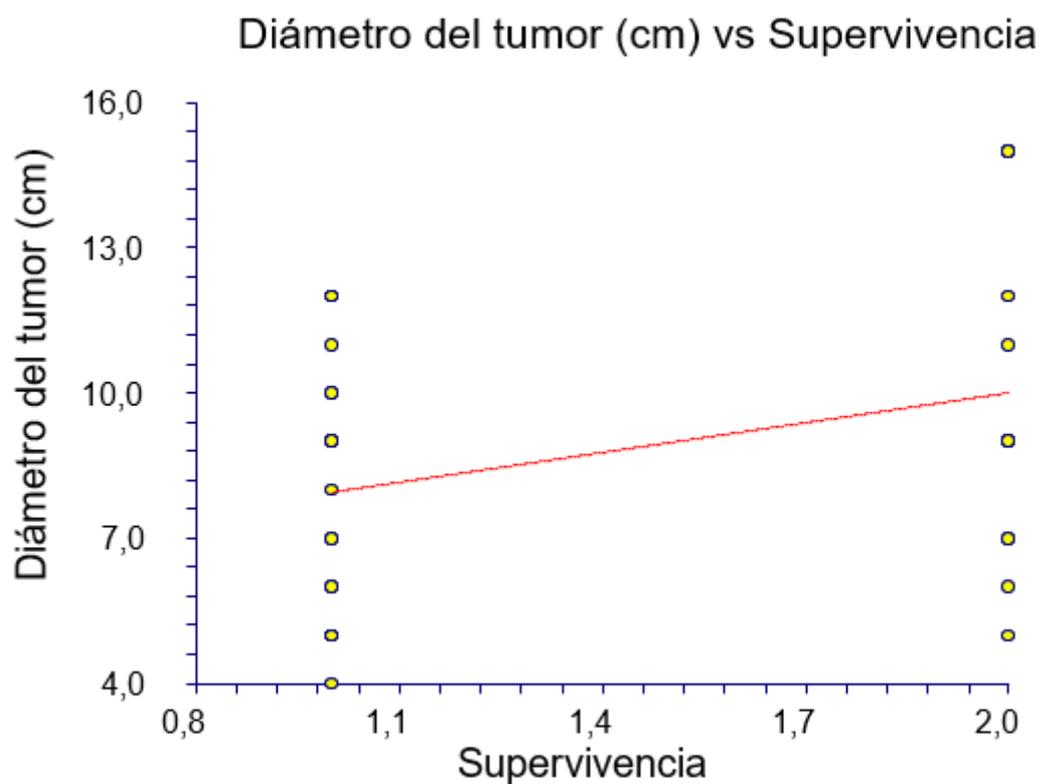


Figura 21. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman IV.

### 3.03. Correlación Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

La figura 22 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, peor es la evolución oncológica. Pendiente -0,1650, correlación -0,1289, coeficiente de variación 0,4367.

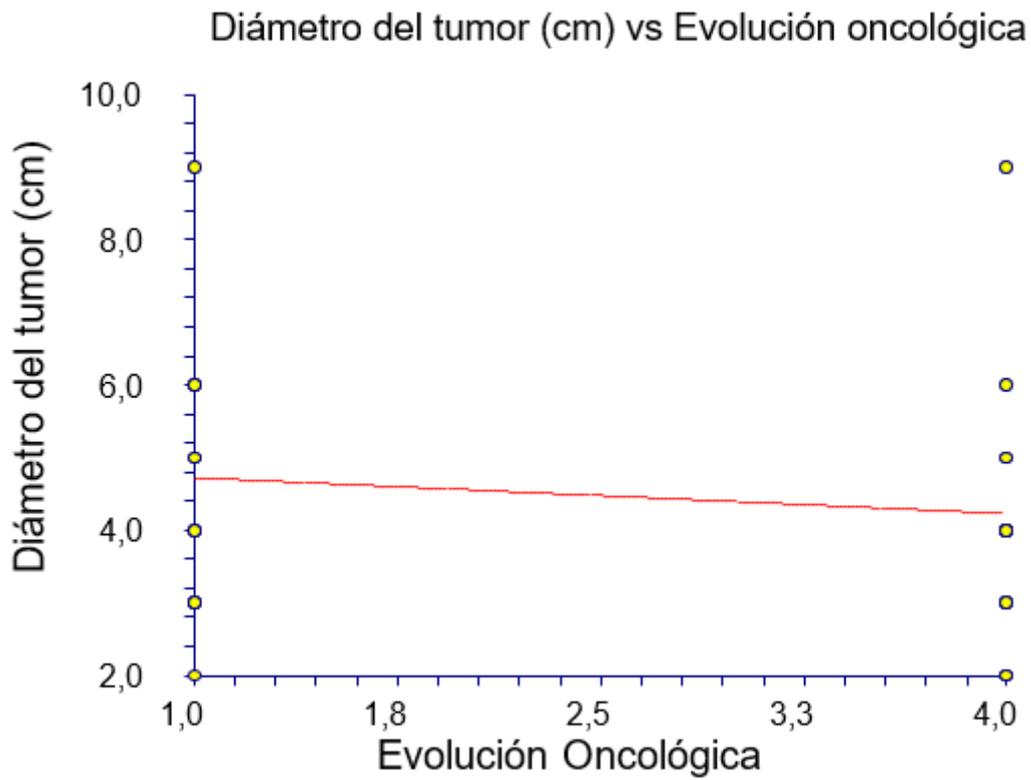


Figura 22. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Fuhrman I.

La figura 23 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, peor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0686, correlación 0,0215, coeficiente de variación 0,4868.

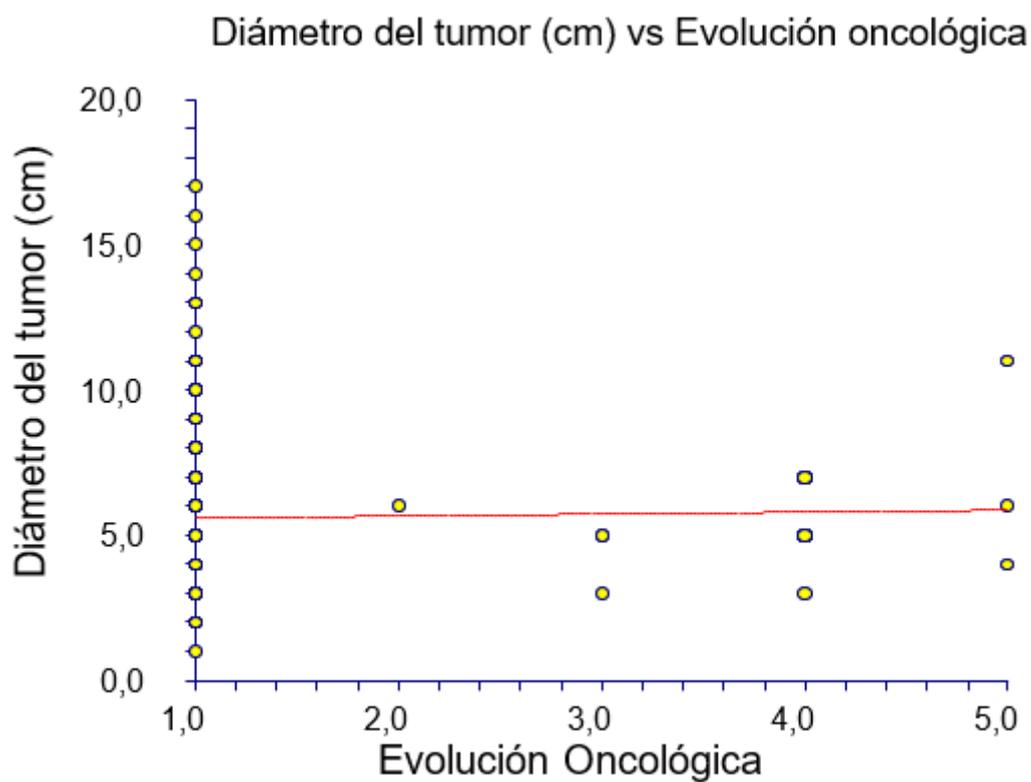


Figura 23. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Fuhrman II.

La figura 24 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a menor diámetro del tumor, peor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0891, correlación -0,0379, coeficiente de variación 0,4151.

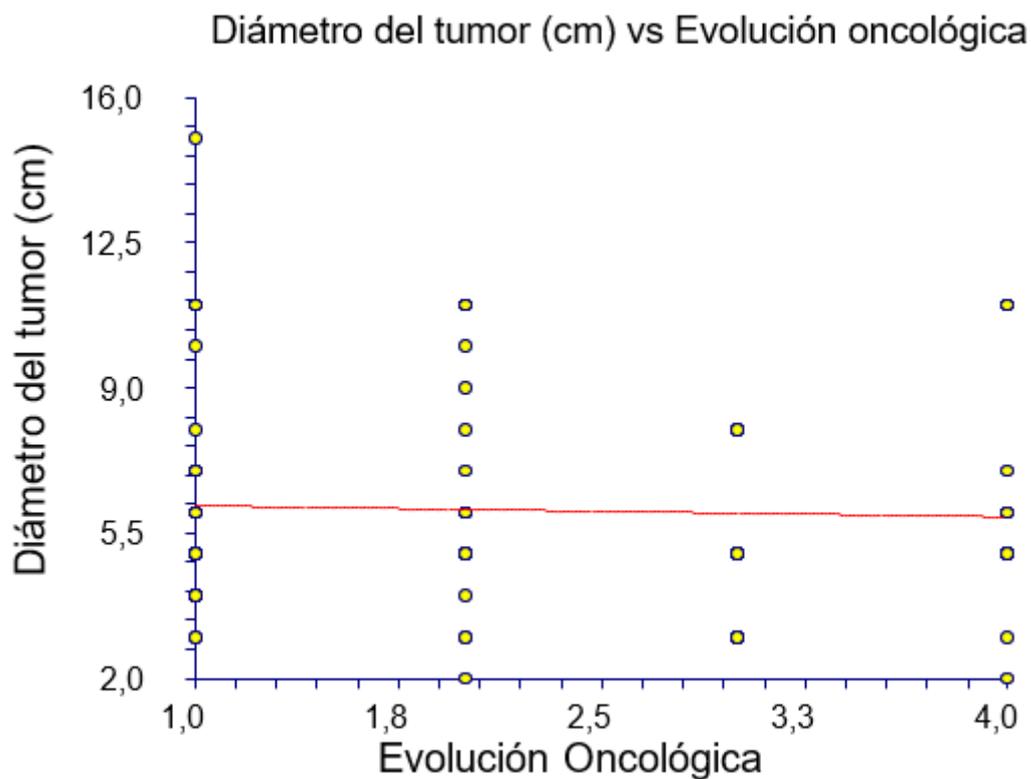


Figura 24. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Fuhrman III.

La figura 25 muestra la correlación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor diámetro del tumor, peor es la evolución oncológica. Pendiente 0,9439, correlación 0,4559, coeficiente de variación 0,3182.

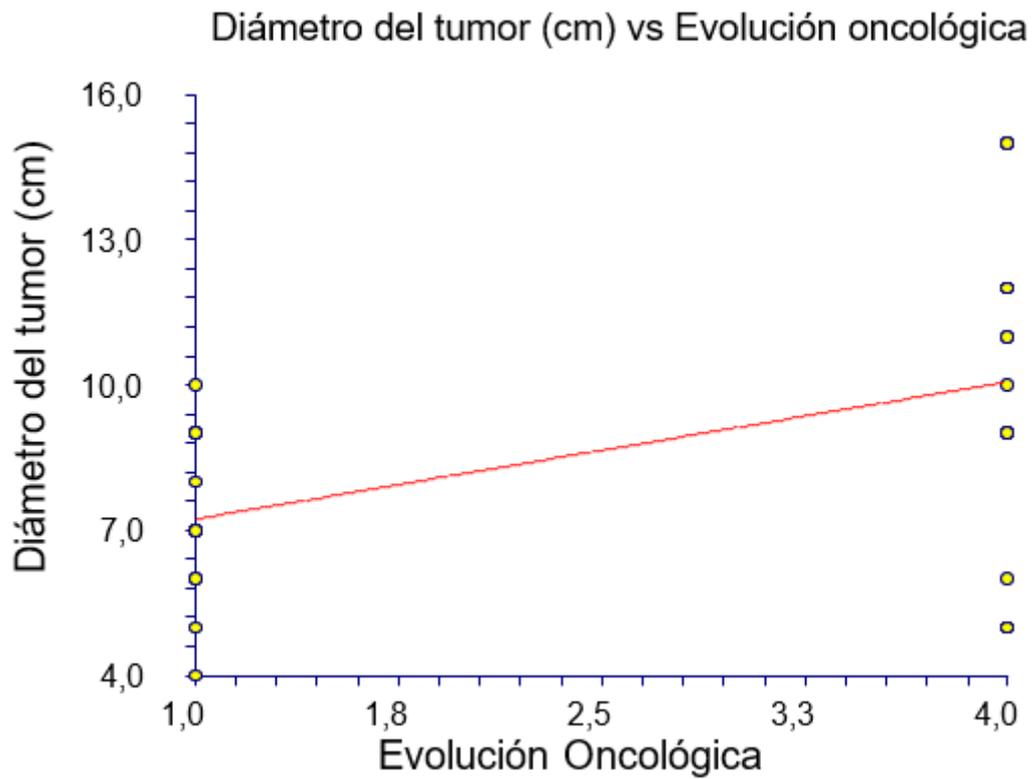


Figura 25. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Fuhrman IV.

#### **4.Estadio pTNM.**

##### 4.01. Estadio TNM en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

La tabla 14 muestra la distribución del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| p TNM | GRUPOS  |          |          |         |       |
|-------|---------|----------|----------|---------|-------|
|       | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 | Total |
| T1    | 0       | 7        | 4        | 6       | 17    |
| T1a   | 12      | 124      | 40       | 0       | 176   |
| T1b   | 20      | 90       | 62       | 6       | 178   |
| T2    | 0       | 18       | 4        | 0       | 22    |
| T2a   | 0       | 8        | 8        | 14      | 30    |
| T2b   | 0       | 20       | 10       | 2       | 32    |
| T3    | 0       | 0        | 0        | 0       | 0     |
| T3a   | 8       | 97       | 50       | 20      | 175   |
| T3b   | 0       | 6        | 4        | 3       | 13    |
| T3c   | 0       | 8        | 2        | 0       | 10    |
| T4    | 0       | 6        | 2        | 7       | 15    |

Tabla 14. Distribución del p TNM en el grupo general.

La tabla 15 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| p TNM | GRUPOS  |    | G2 n=384 | %     | p      |
|-------|---------|----|----------|-------|--------|
|       | G1 n=40 | %  |          |       |        |
| T1    | 0       | 0  | 7        | 1,82  | 1.0000 |
| T1a   | 12      | 30 | 124      | 32,29 | 0.8597 |
| T1b   | 20      | 50 | 90       | 23,43 | 0.0006 |
| T2    | 0       | 0  | 18       | 4,68  | 0.3972 |
| T2a   | 0       | 0  | 8        | 2,08  | 1.0000 |
| T2b   | 0       | 0  | 20       | 5,2   | 0.2398 |
| T3    | 0       | 0  | 0        | 0     | 1.0000 |
| T3a   | 8       | 20 | 97       | 25,26 | 0.5656 |
| T3b   | 0       | 0  | 6        | 1,56  | 1.0000 |
| T3c   | 0       | 0  | 8        | 2,08  | 1.0000 |
| T4    | 0       | 0  | 6        | 1,56  | 1.0000 |
|       |         |    |          |       |        |

| p TNM | GRUPOS  |    |          |       |        |
|-------|---------|----|----------|-------|--------|
|       | G1 n=40 | %  | G3 n=186 | %     | p      |
| T1    | 0       | 0  | 4        | 2,15  | 1.0000 |
| T1a   | 12      | 30 | 40       | 21,5  | 0.2999 |
| T1b   | 20      | 50 | 62       | 33,33 | 0.0688 |
| T2    | 0       | 0  | 4        | 2,15  | 1.0000 |
| T2a   | 0       | 0  | 8        | 4,3   | 0.3562 |
| T2b   | 0       | 0  | 10       | 5,37  | 0.2157 |
| T3    | 0       | 0  | 0        | 0     | 1.0000 |
| T3a   | 8       | 20 | 50       | 26,88 | 0.4293 |
| T3b   | 0       | 0  | 4        | 2,15  | 1.0000 |
| T3c   | 0       | 0  | 2        | 1,07  | 1.0000 |
| T4    | 0       | 0  | 2        | 1,07  | 1.0000 |
|       |         |    |          |       |        |
| p TNM | GRUPOS  |    |          |       |        |
|       | G1 n=40 | %  | G4 n=58  | %     | p      |
| T1    | 0       | 0  | 6        | 10,34 | 0.0784 |
| T1a   | 12      | 30 | 0        | 0     | 0.0001 |
| T1b   | 20      | 50 | 6        | 10,34 | 0.0001 |
| T2    | 0       | 0  | 0        | 0     | 1.0000 |
| T2a   | 0       | 0  | 14       | 24,13 | 0.0006 |
| T2b   | 0       | 0  | 2        | 3,44  | 0.5119 |
| T3    | 0       | 0  | 0        | 0     | 1.0000 |
| T3a   | 8       | 20 | 20       | 34,48 | 0.1720 |
| T3b   | 0       | 0  | 3        | 5,17  | 1.0000 |
| T3c   | 0       | 0  | 0        | 0     | 1.0000 |
| T4    | 0       | 0  | 7        | 12,06 | 0.0126 |

Tabla 15. Comparación del p TNM y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 16 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

| p TNM | GRUPOS   |       |          |       |        |
|-------|----------|-------|----------|-------|--------|
|       | G2 n=384 | %     | G3 n=186 | %     | p      |
| T1    | 7        | 1,82  | 4        | 2,15  | 0.7549 |
| T1a   | 124      | 32,29 | 40       | 21,5  | 0.0078 |
| T1b   | 90       | 23,43 | 62       | 33,33 | 0.8490 |
| T2    | 18       | 4,68  | 4        | 2,15  | 0.1685 |
| T2a   | 8        | 2,08  | 8        | 4,3   | 0.1745 |
| T2b   | 20       | 5,2   | 10       | 5,37  | 1.0000 |
| T3    | 0        | 0     | 0        | 0     | 1.0000 |
| T3a   | 97       | 25,26 | 50       | 26,88 | 0.6840 |
| T3b   | 6        | 1,56  | 4        | 2,15  | 0.7352 |
| T3c   | 8        | 2,08  | 2        | 1,07  | 0.5109 |
| T4    | 6        | 1,56  | 2        | 1,07  | 1.0000 |
|       |          |       |          |       |        |
| p TNM | GRUPOS   |       |          |       |        |
|       | G2 n=384 | %     | G4 n=58  | %     | p      |
| T1    | 7        | 1,82  | 6        | 10,34 | 0.0033 |
| T1a   | 124      | 32,29 | 0        | 0     | 0.0001 |
| T1b   | 90       | 23,43 | 6        | 10,34 | 0.0003 |
| T2    | 18       | 4,68  | 0        | 0     | 0.1479 |
| T2a   | 8        | 2,08  | 14       | 24,13 | 0.0001 |
| T2b   | 20       | 5,2   | 2        | 3,44  | 0.7533 |
| T3    | 0        | 0     | 0        | 0     | 1.0000 |
| T3a   | 97       | 25,26 | 20       | 34,48 | 0.1515 |
| T3b   | 6        | 1,56  | 3        | 5,17  | 0.1012 |
| T3c   | 8        | 2,08  | 0        | 0     | 0.6044 |
| T4    | 6        | 1,56  | 7        | 12,06 | 0.0001 |

Tabla 16. Comparación del p TNM y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 17 muestra la comparación del p TNM y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

| p TNM | GRUPOS   |       |         |       |        |
|-------|----------|-------|---------|-------|--------|
|       | G3 n=186 | %     | G4 n=58 | %     | p      |
| T1    | 4        | 2,15  | 6       | 10,34 | 0.0135 |
| T1a   | 40       | 21,5  | 0       | 0     | 0.0001 |
| T1b   | 62       | 33,33 | 6       | 10,34 | 0.0004 |
| T2    | 4        | 2,15  | 0       | 0     | 0.5752 |
| T2a   | 8        | 4,3   | 14      | 24,13 | 0.0001 |
| T2b   | 10       | 5,37  | 2       | 3,44  | 0.7365 |
| T3    | 0        | 0     | 0       | 0     | 1.0000 |
| T3a   | 50       | 26,88 | 20      | 34,48 | 0.3184 |
| T3b   | 4        | 2,15  | 3       | 5,17  | 0.3616 |
| T3c   | 2        | 1,07  | 0       | 0     | 1.0000 |
| T4    | 2        | 1,07  | 7       | 12,06 | 0.0002 |

Tabla 17. Comparación del p TNM y condiciones entre G3y G4.

La figura 26 muestra la distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

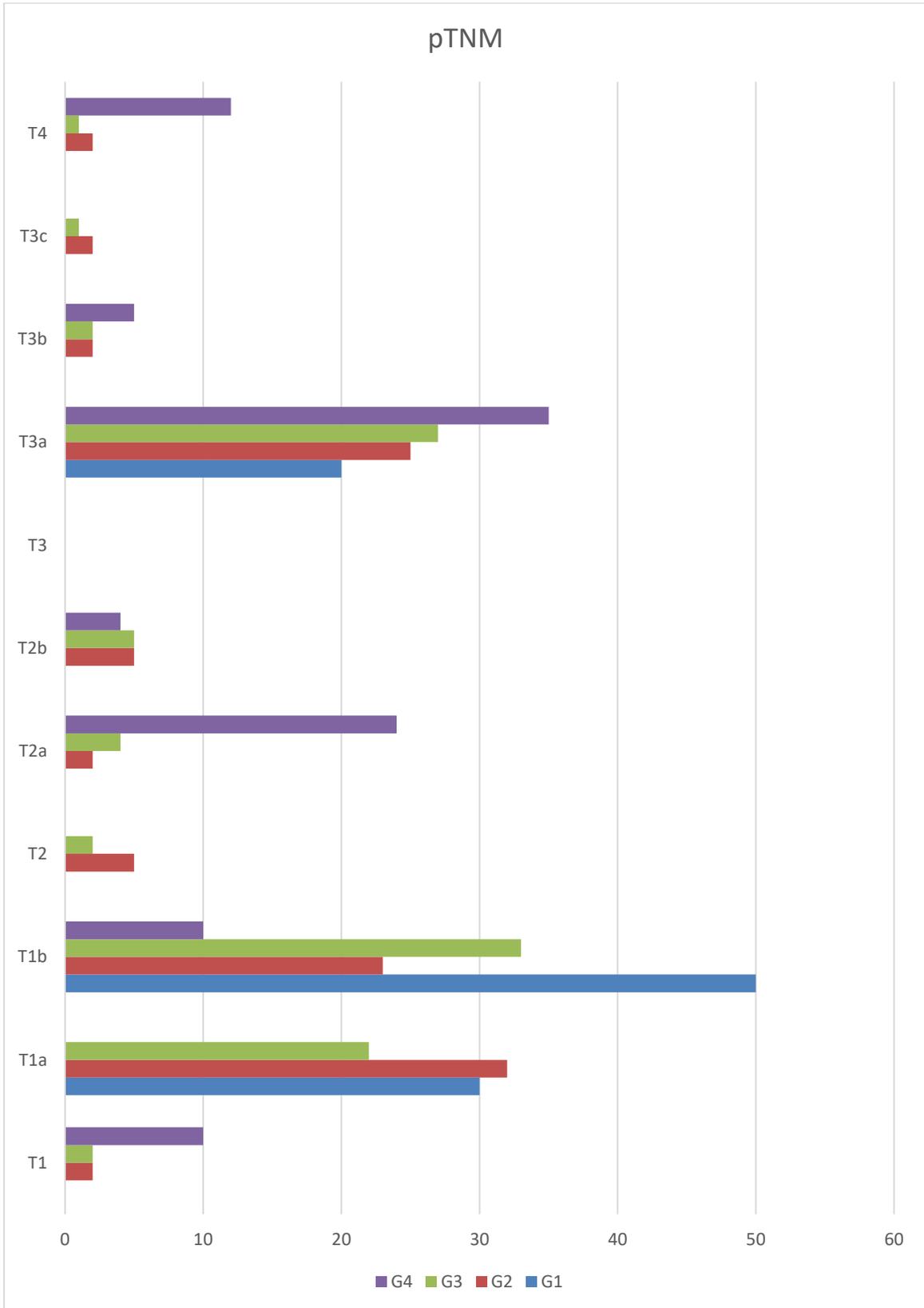


Figura 26 : Distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

#### 4.02. Correlación Estadio pTNM y edad en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

La figura 27 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es el estadio pTNM. Pendiente -0,1143, correlación -0,0303, coeficiente de variación 0,1307.

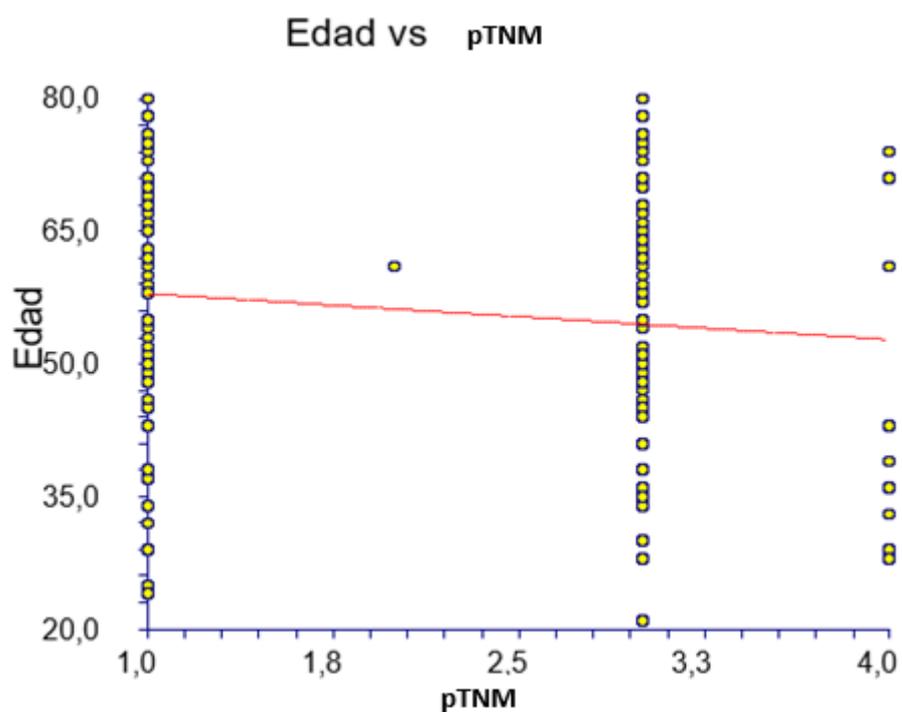


Figura 27. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Fuhrman I.

La figura 28 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es el estadio pTNM. Pendiente -0,1274, correlación -0,0282, coeficiente de variación 0,1873.

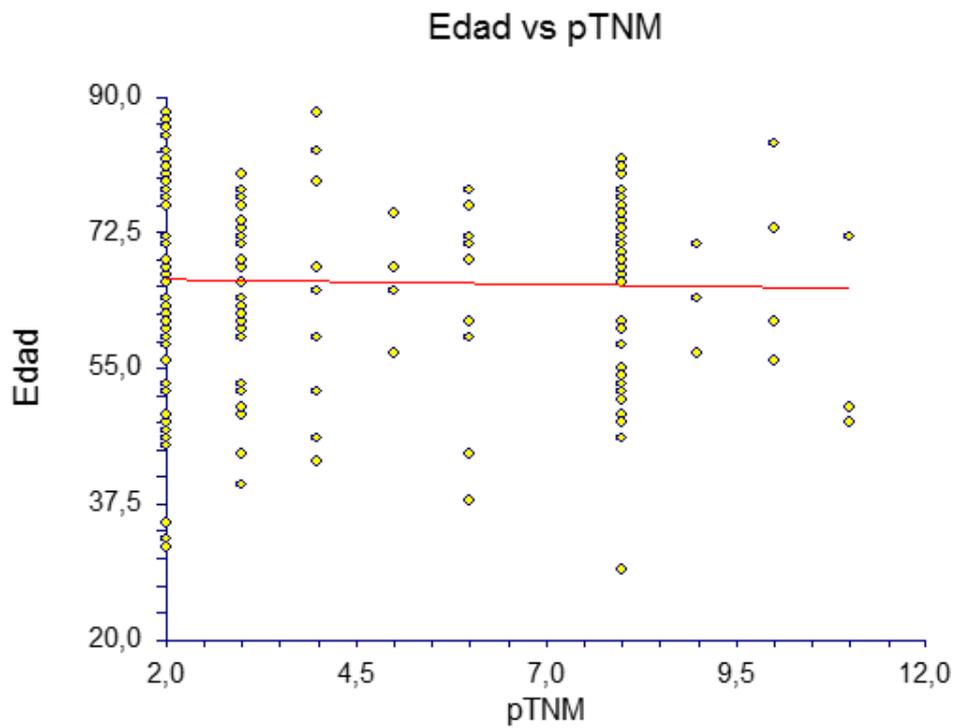


Figura 28. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Fuhrman II.

La figura 29 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es el estadio pTNM. Pendiente 0,3374, correlación 0,0773, coeficiente de variación 0,1744.

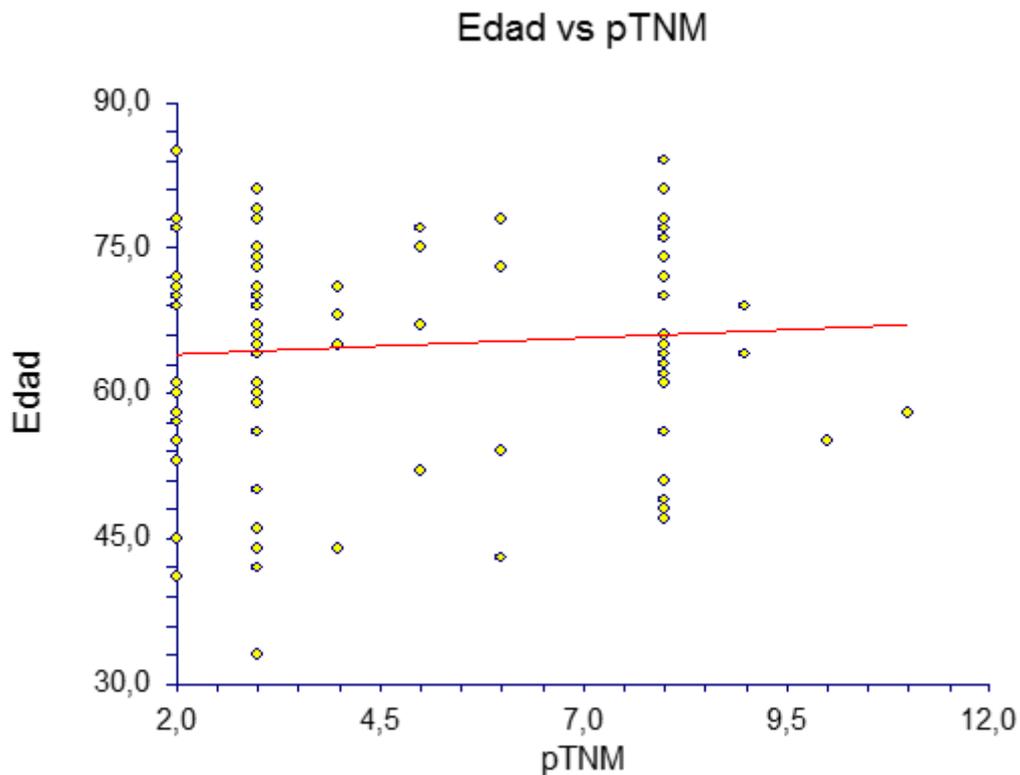


Figura 29. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Fuhrman III.

La figura 30 muestra la correlación entre la edad y el estadio pTNM. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es el estadio pTNM. Pendiente 0,6235, correlación 0,1453, coeficiente de variación 0,1890.

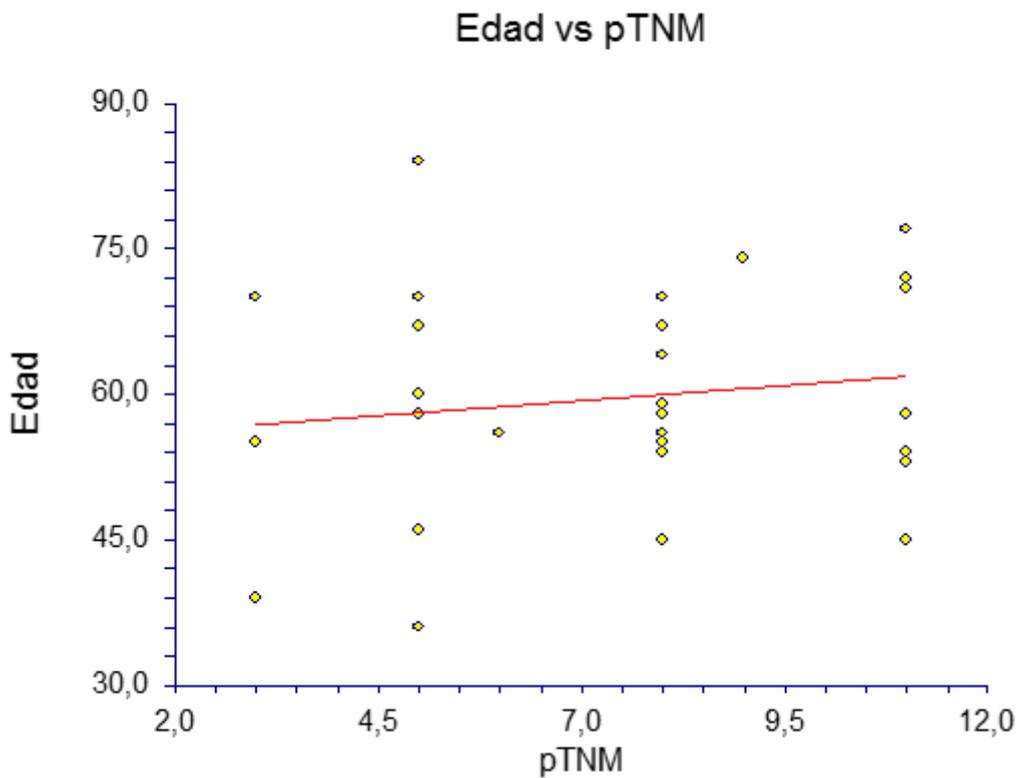


Figura 30. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Fuhrman IV.

#### 4.03. Correlación Estadio pTNM y supervivencia vivo/muerto en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

La figura 31 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a menor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente -1,3333, correlación -0,1824, coeficiente de variación 0,5979.

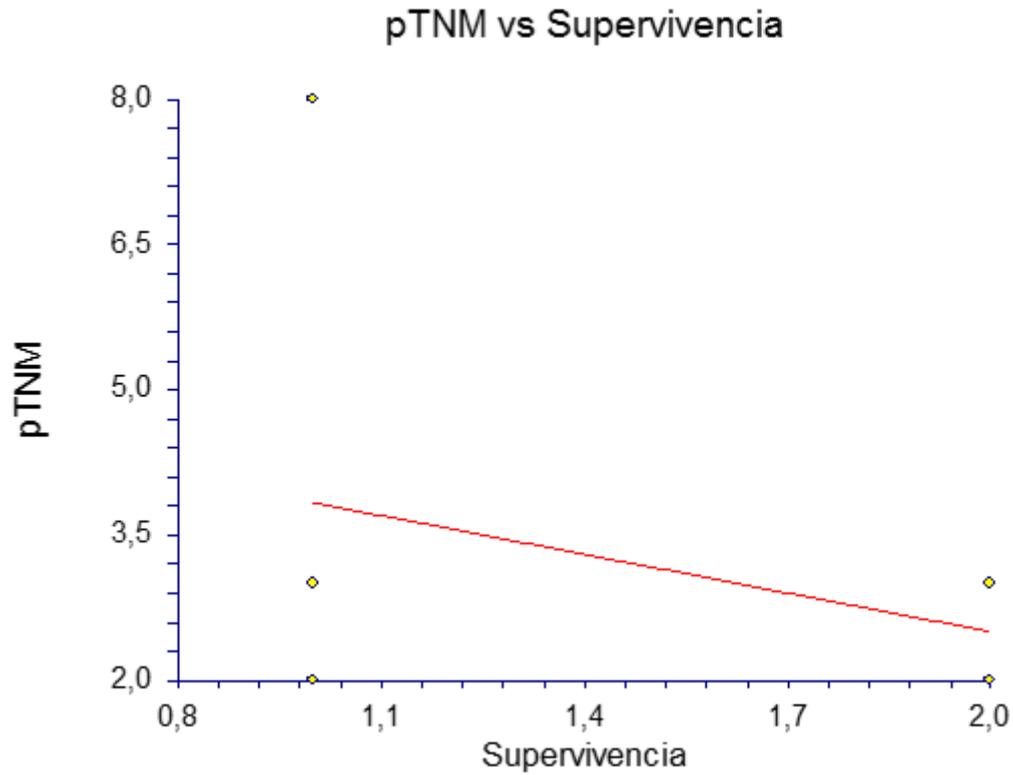


Figura 31. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman I.

La figura 32 muestra la correlación entre el **estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2)**. La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 0,3511, correlación 0,0541, coeficiente de variación 0,5987.

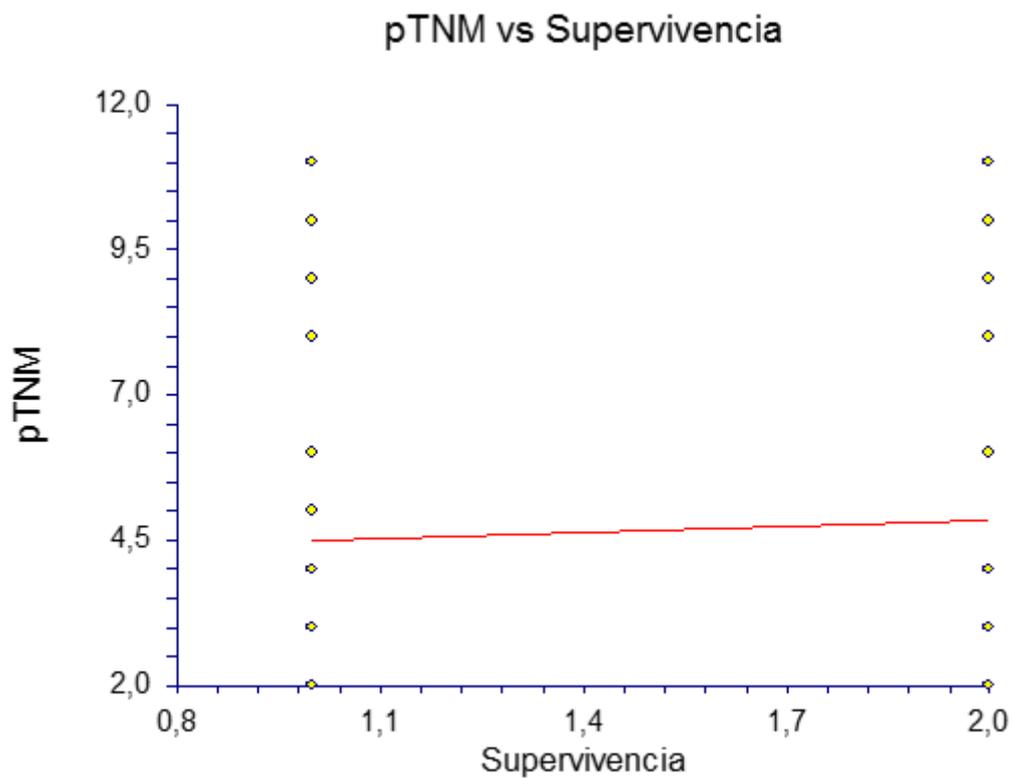


Figura 32. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman II.

La figura 33 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 0,1026, correlación 0,0196, coeficiente de variación 0,5525.

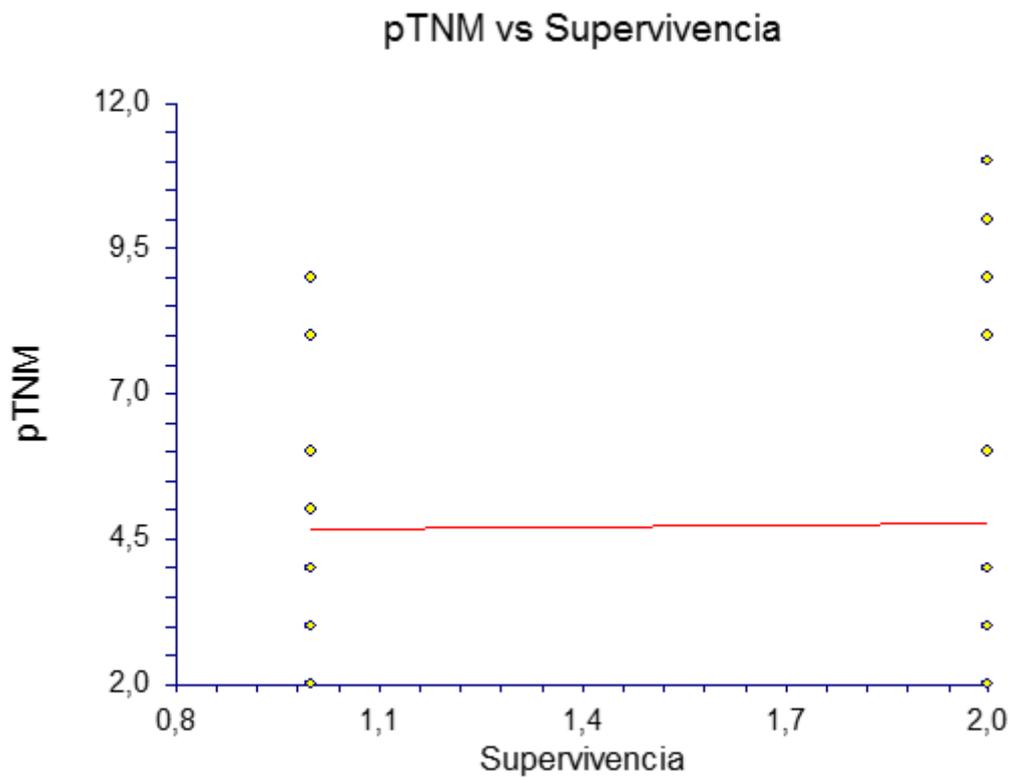
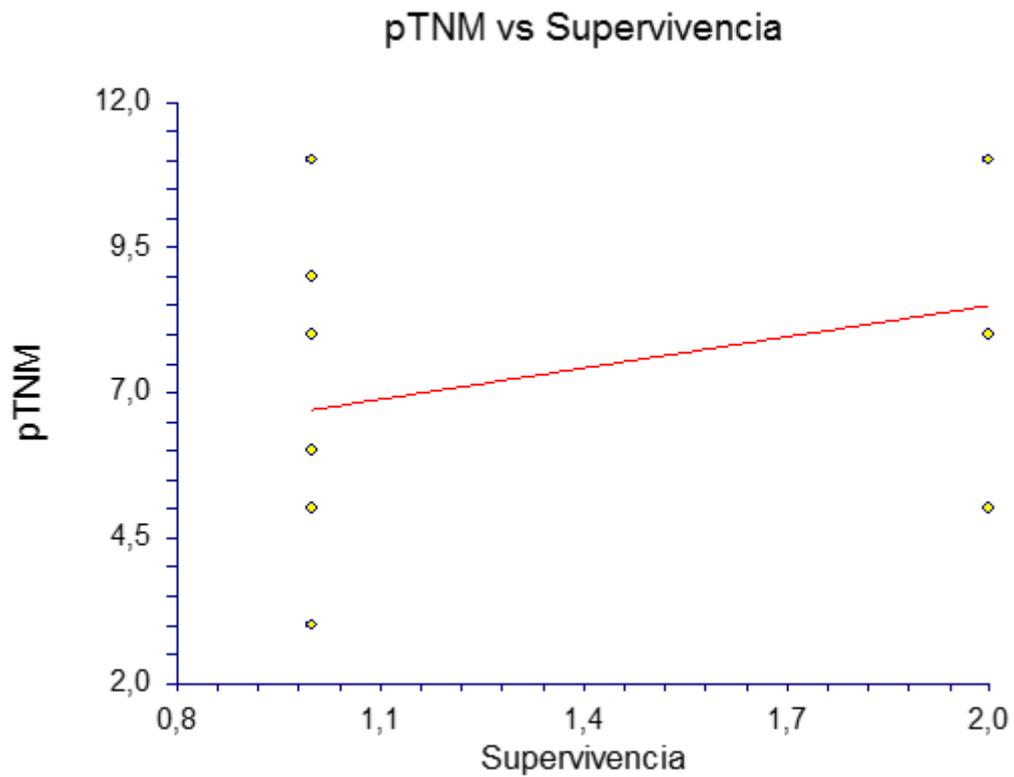


Figura 33. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman III.

La figura 34 muestra la correlación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor estadio pTNM, mayor es la mortalidad. Pendiente 1,7941, correlación 0,3389, coeficiente de variación 0,3352.



l  
 Figura 34. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman IV.

## 5.Escala ASA.

5.01.Escala ASA en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

La media de la escala ASA fue 1.33, SD 0.60, mediana 1, rango 1-4 (figura 35).

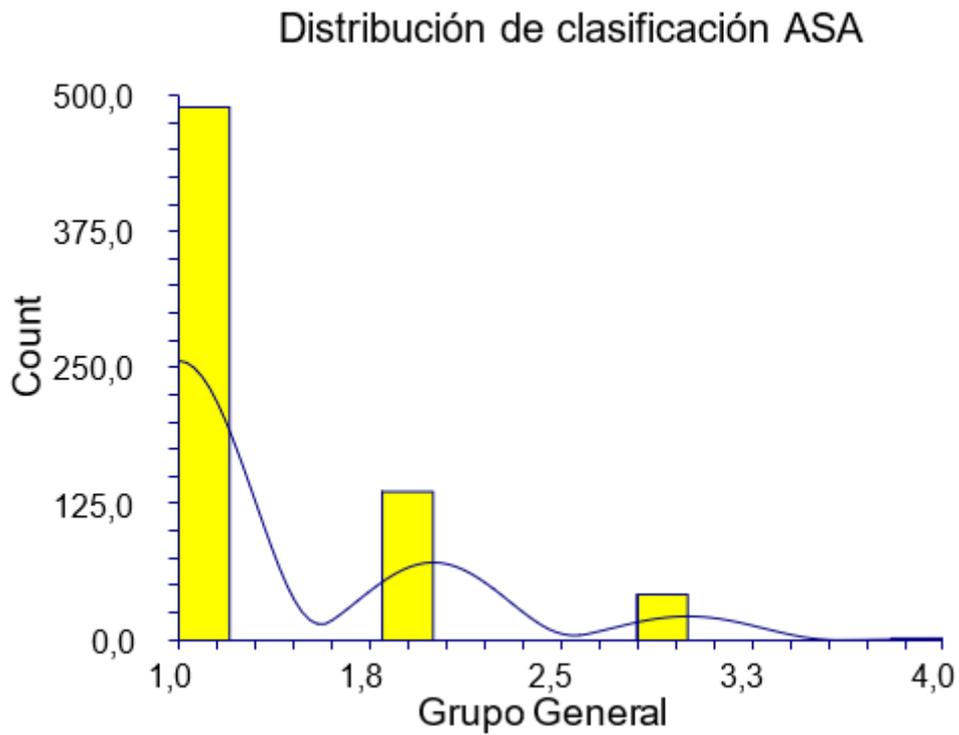


Figura 35. Distribución de la escala ASA en la muestra general.

La tabla 18 y la figuras 36 muestran la escala ASA en los grupos. No hubo diferencia entre los subgrupos ( $p=0,411366$ ).

| Grupo | ASA, media | Sd   | Mediana | Rango |
|-------|------------|------|---------|-------|
| G1    | 1.45       | 0.59 | 1       | 1-3   |
| G2    | 1.34       | 0.61 | 1       | 1-3   |
| G3    | 1.33       | 0.64 | 1       | 1-4   |
| G4    | 1.24       | 0.43 | 1       | 1-2   |

Tabla 18. Escala ASA en G1, G2, G3 y G4.

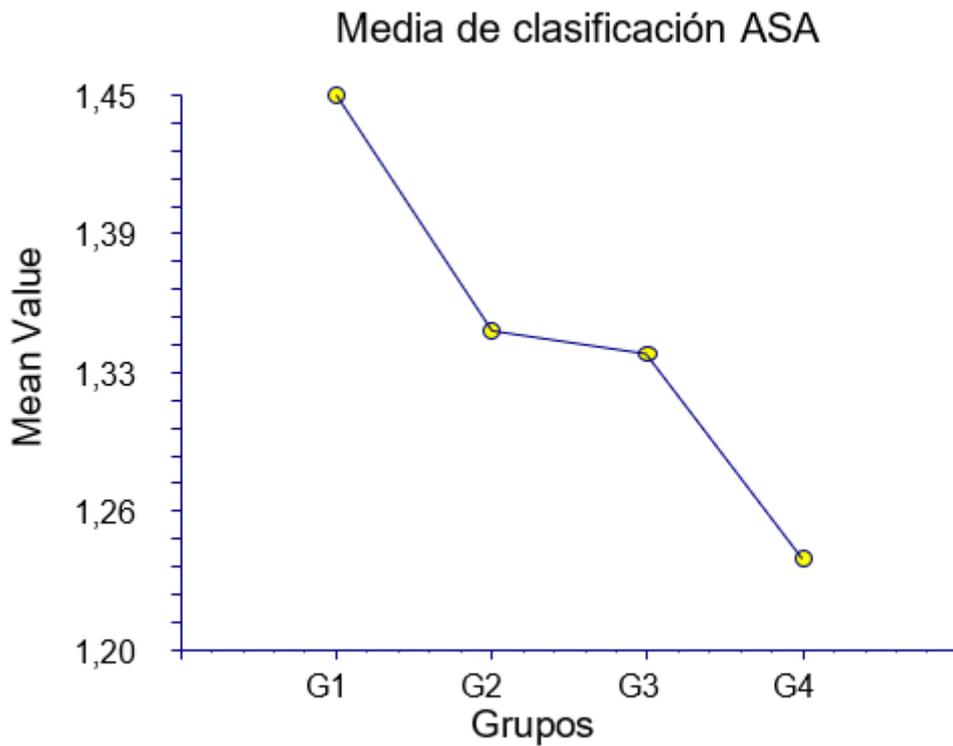


Figura 36. Media de la Escala ASA.

#### 5.02. Correlación Escala ASA y edad en grupo GG y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

La figura 37 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 3,3094, correlación 0,2355, coeficiente de variación 0,1271.

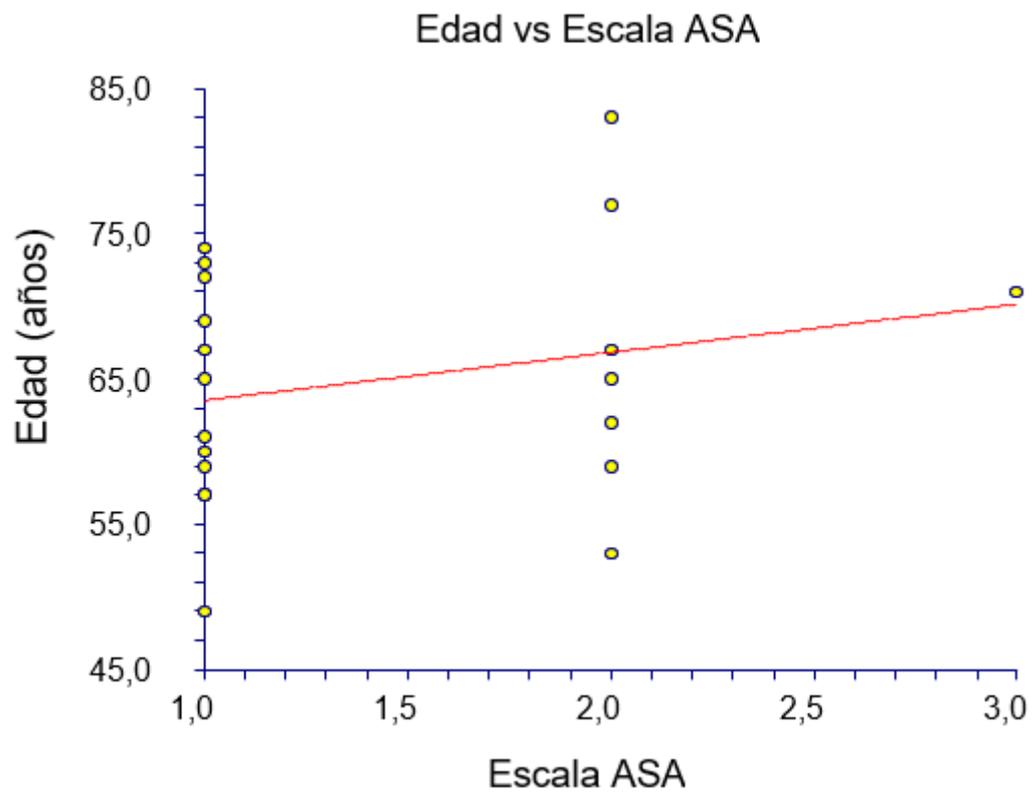


Figura 37. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman I.

La figura 38 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 2,4151, correlación 0,1199, coeficiente de variación 0,1860.

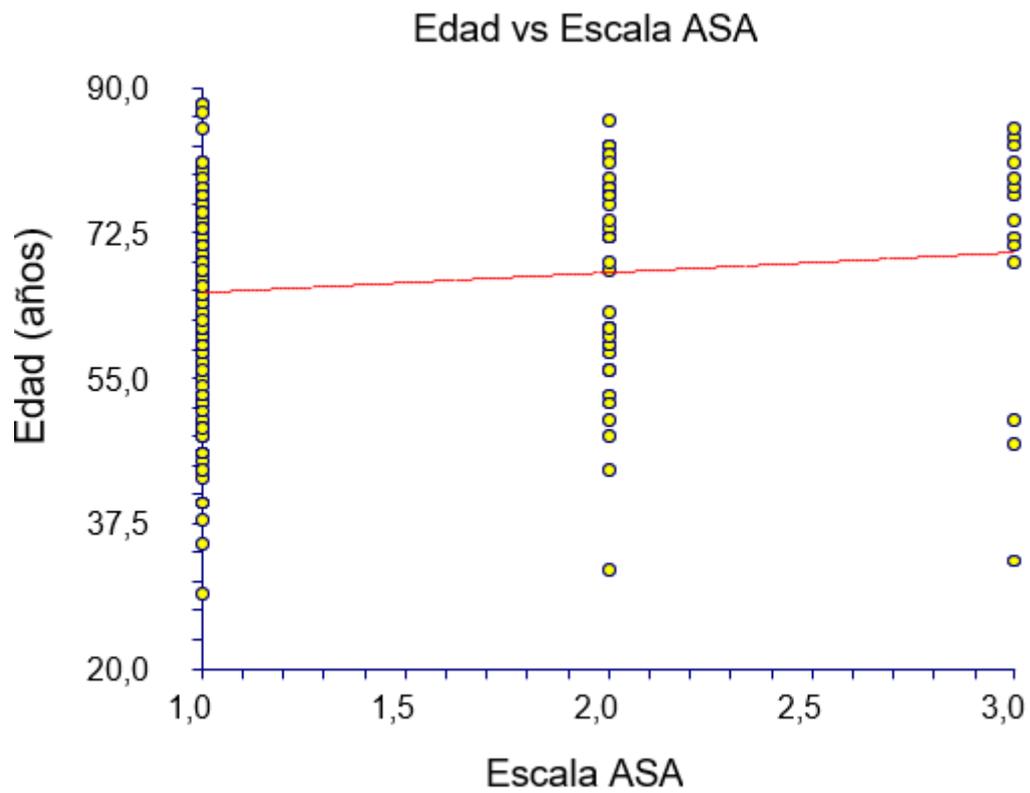


Figura 38. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman II.

La figura 39 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es positiva, a mayor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente 0,2069, correlación 0,0118, coeficiente de variación 0,1750.

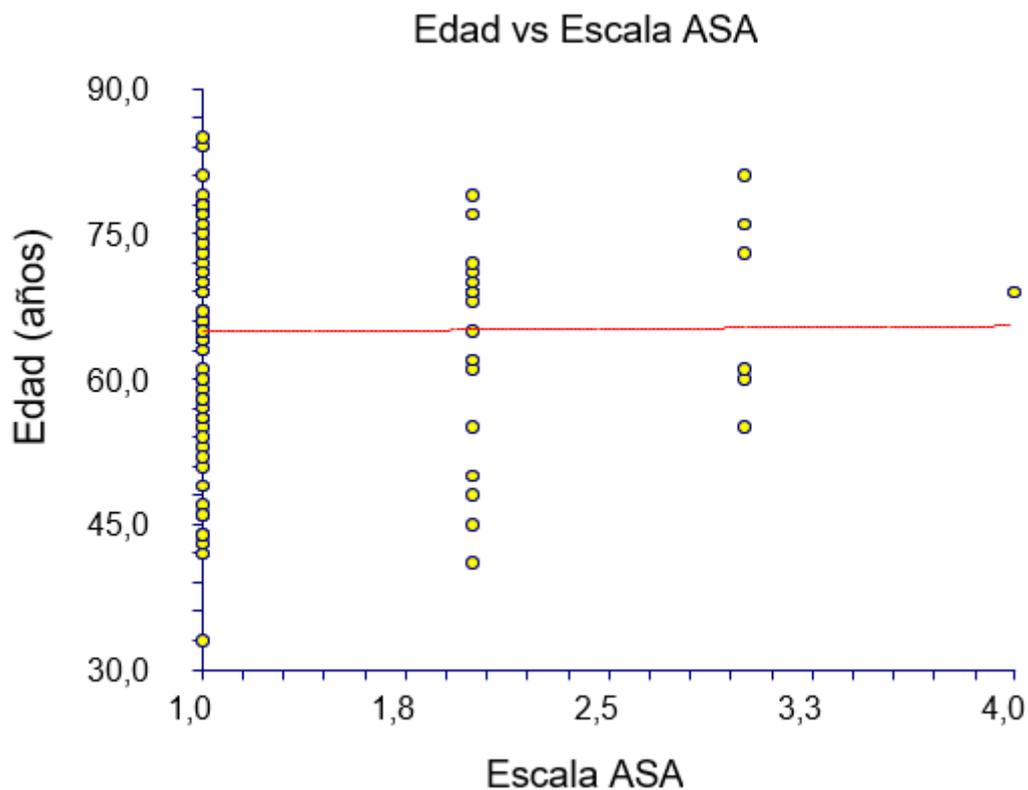


Figura 39. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman III.

La figura 40 muestra la correlación entre la edad y la escala ASA. La tendencia es negativa, a menor edad, mayor es la escala ASA. Pendiente -2,8896, correlación -0,1105, coeficiente de variación 0,1898.

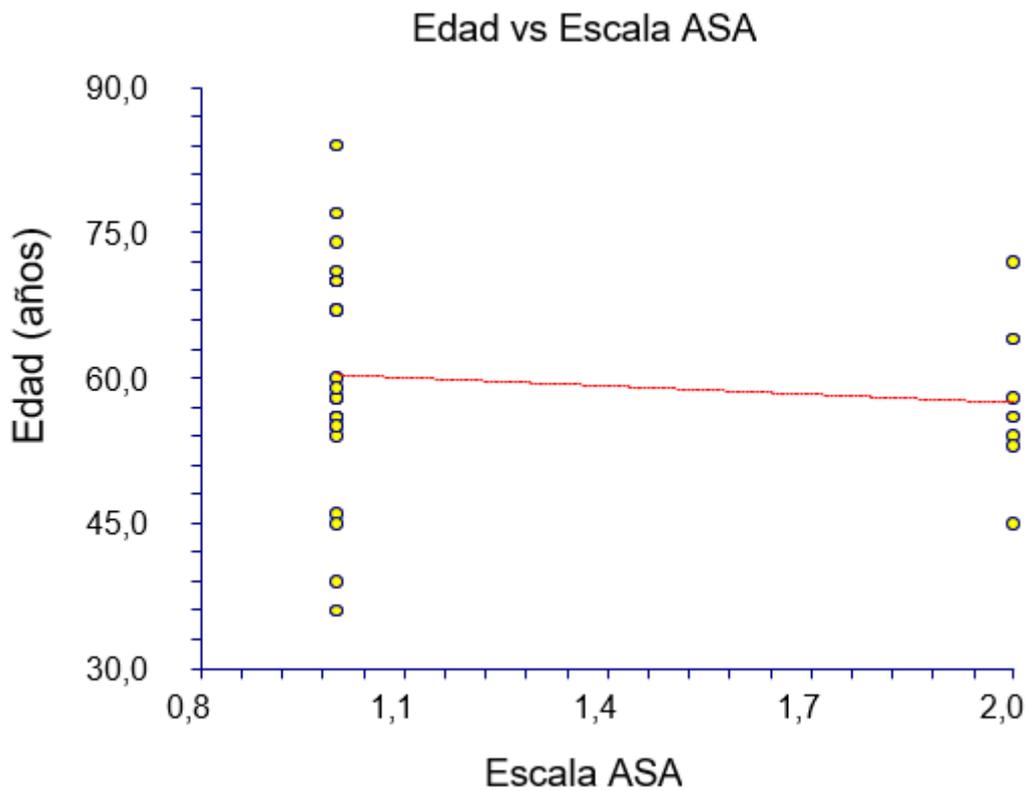


Figura 40. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman IV.

## 6.Sexo.

### 6.01. Sexo en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 19 muestra la distribución del sexo y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| Sexo     | Grupos  |          |          |         |       |
|----------|---------|----------|----------|---------|-------|
|          | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 | Total |
| Mujer= 1 | 14      | 120      | 40       | 16      | 190   |
| Hombre=2 | 26      | 264      | 146      | 42      | 478   |

Tabla 19. Distribución del sexo en el grupo general.

La tabla 20 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| Sexo     | Grupos  |    |          |       |        |
|----------|---------|----|----------|-------|--------|
|          | G1 n=40 | %  | G2 n=384 | %     | p      |
| Mujer= 1 | 14      | 35 | 120      | 31,25 | 0.7210 |
| Hombre=2 | 26      | 65 | 264      | 68,75 | 0.7210 |
|          |         |    |          |       |        |
| Sexo     | Grupos  |    |          |       |        |
|          | G1 n=40 | %  | G3 n=186 | %     | p      |
| Mujer= 1 | 14      | 35 | 40       | 21,5  | 0.1002 |
| Hombre=2 | 26      | 65 | 146      | 78,49 | 0.1002 |
|          |         |    |          |       |        |
| Sexo     | Grupos  |    |          |       |        |
|          | G1 n=40 | %  | G4 n=58  | %     | p      |
| Mujer= 1 | 14      | 35 | 16       | 27,58 | 0.5059 |
| Hombre=2 | 26      | 65 | 42       | 72,41 | 0.5059 |

Tabla 20. Comparación del sexo y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 21 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

| Sexo     | Grupos   |       |          |       |        |
|----------|----------|-------|----------|-------|--------|
|          | G2 n=384 | %     | G3 n=186 | %     | p      |
| Mujer= 1 | 120      | 31,25 | 40       | 21,5  | 0.0169 |
| Hombre=2 | 264      | 68,75 | 146      | 78,49 | 0.0169 |
|          |          |       |          |       |        |
| Sexo     | Grupos   |       |          |       |        |
|          | G2 n=384 | %     | G4 n=58  | %     | p      |
| Mujer= 1 | 120      | 31,25 | 16       | 27,58 | 0.6484 |
| Hombre=2 | 264      | 68,75 | 42       | 72,41 | 0.6484 |

Tabla 21. Comparación del sexo y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 22 muestra la comparación del sexo y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

| Sexo     | Grupos   |       |         |       |        |
|----------|----------|-------|---------|-------|--------|
|          | G3 n=186 | %     | G4 n=58 | %     | p      |
| Mujer= 1 | 40       | 21,5  | 16      | 27,58 | 0.3723 |
| Hombre=2 | 146      | 78,49 | 42      | 72,41 | 0.3723 |

Tabla 22. Comparación del sexo y condiciones entre G3y G4.

La figura 41 muestra la distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

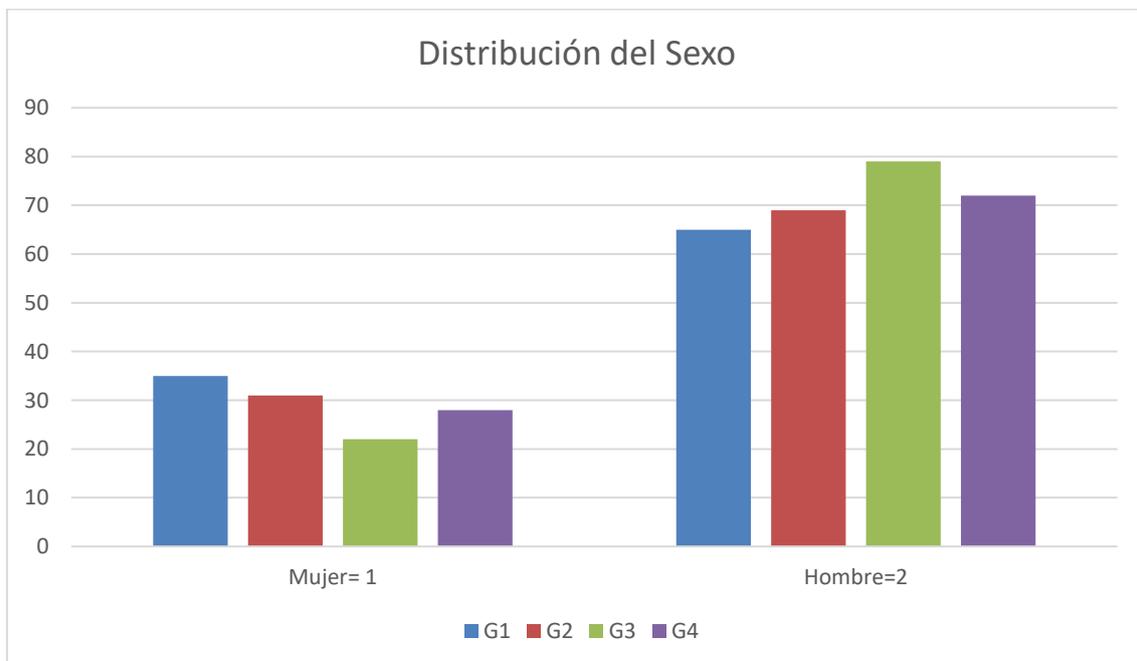


Figura 41. Distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

### 6.02. Distribución de edad en el sexo en subgrupo G1.

La Edad media fue 65 años, SD 8,38, mediana 65, rango 49-83.

La tabla 23 y la figuras 42 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencia ( $p=0,182423$ ).

| Grupo   | Edad media | Sd   | Mediana | Rango |
|---------|------------|------|---------|-------|
| Mujeres | 67.42      | 4.29 | 67      | 59-83 |
| Hombres | 63.69      | 4.29 | 65      | 49-77 |

Tabla 23. Edad en mujeres y hombres en G1.

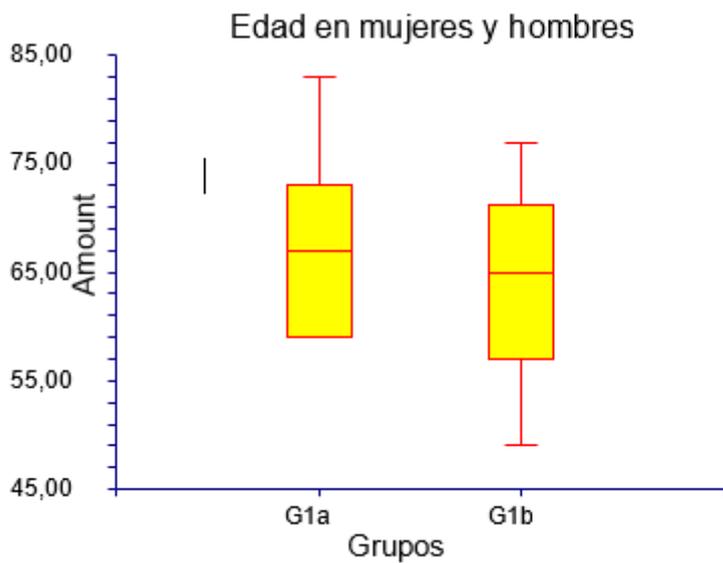


Figura 42. Distribución de la edad en mujeres y hombres en G1

### 6.03. Distribución de edad en el sexo en subgrupo G2.

La Edad media fue 66.14 años, SD 1.37, mediana 69, rango 29-88.

La tabla 24 y la figura 43 muestran la edad en los grupos. La edad en G2 fue inferior en los hombres ( $p=0,010552$ ).

| Grupo   | Edad media | Sd   | Mediana | Rango |
|---------|------------|------|---------|-------|
| Mujeres | 68.55      | 1.32 | 71      | 33-88 |
| Hombres | 65.05      | 2.69 | 68      | 29-88 |

Tabla 24 Edad en mujeres y hombres en G2

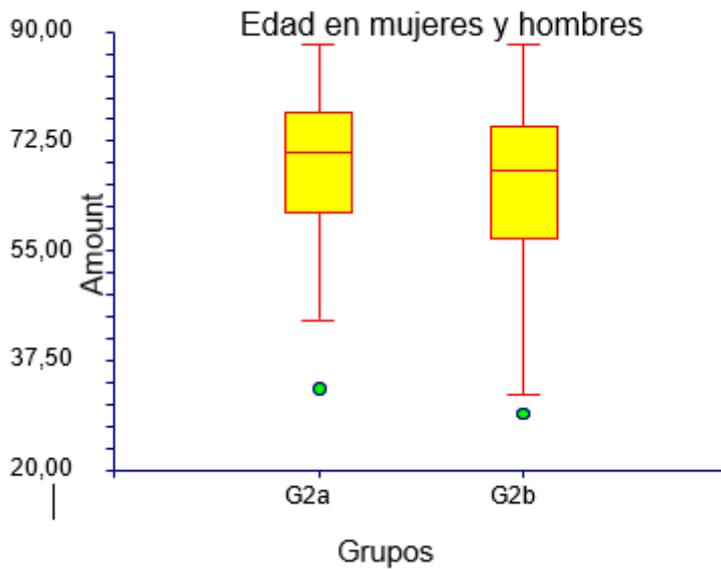


Figura 43. Distribución de la edad en mujeres y hombres en G2

#### 6.04. Distribución de edad en el sexo en subgrupo G3.

La Edad media fue 64.93 años, SD 1.33, mediana 67, rango 33-85.

La tabla 25 y la figuras 44 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencia ( $p=0,087258$ ).

| Grupo   | Edad media | Sd   | Mediana | Rango |
|---------|------------|------|---------|-------|
| Mujeres | 67.65      | 1.26 | 70.5    | 46-79 |
| Hombres | 64.19      | 1.52 | 65      | 33-85 |

Tabla 25. Edad en mujeres y hombres en G3.

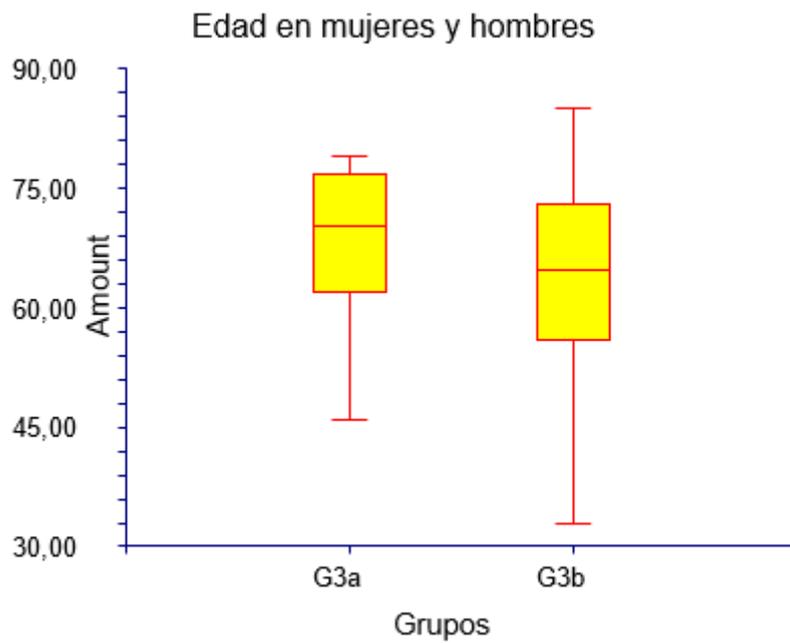


Figura 44. Distribución de la edad en G3

#### 6.05. Distribución de edad en el sexo en subgrupo G4.

La Edad media fue 59.62 años, SD 11.28, mediana 58, rango 36-84.

La tabla 26 y la figura 45 muestran la edad en los grupos. No hubo diferencia ( $p=0,352360$ ).

| Grupo   | Edad media | Sd    | Mediana | Rango |
|---------|------------|-------|---------|-------|
| Mujeres | 61.87      | 7.20  | 59      | 55-74 |
| Hombres | 58.76      | 12.46 | 58      | 36-84 |

Tabla 26. Edad en mujeres y hombres en G4

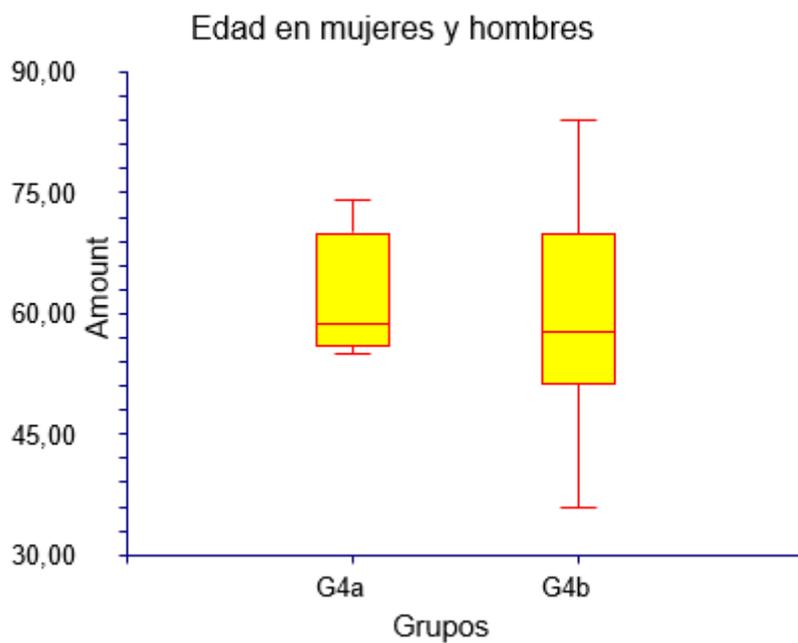


Figura 45. Distribución de la edad en G4

## 7. Síntomas de inicio.

8.01. Síntomas de inicio en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 27 muestra la distribución de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| SÍNTOMAS/SIGNOS DE INICIO                 | GRUPOS  |          |          |         |       |
|---|---------|----------|----------|---------|-------|
|   | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 | Total |
| Asintomático<br>Incidental Si=1           | 20      | 202      | 78       | 26      | 326   |
| Asintomático<br>Incidental No=2           | 20      | 182      | 108      | 32      | 342   |
| Hematuria Si=1                            | 8       | 174      | 12       | 14      | 208   |
| Hematuria No=2                            | 32      | 210      | 174      | 44      | 460   |
| Dolor Si=1                                | 10      | 318      | 108      | 15      | 451   |
| Dolor No=2                                | 30      | 66       | 78       | 43      | 217   |
| Masa Si=1                                 | 24      | 326      | 186      | 33      | 569   |
| Masa No=2                                 | 16      | 58       | 0        | 26      | 100   |
| Síntomas de<br>metástasis u otros<br>Si=1 | 2       | 0        | 1        | 20      | 22    |
| Síntomas de<br>metástasis u otros<br>No=2 | 38      | 384      | 185      | 38      | 645   |

Tabla 27. Distribución de los síntomas de inicio en el grupo general.

La tabla 28 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupo G1.

| SÍNTOMAS DE INICIO                  | GRUPOS  |    |          |       |        |
|-------------------------------------|---------|----|----------|-------|--------|
|                                     | G1 n=40 | %  | G2 n=384 | %     | p      |
| Asintomático Incidental Si=1        | 20      | 50 | 202      | 52,6  | 0.8681 |
| Asintomático Incidental No=2        | 20      | 50 | 182      | 47,39 | 0.8681 |
| Hematuria Si=1                      | 8       | 20 | 174      | 45,31 | 0.0022 |
| Hematuria No=2                      | 32      | 80 | 210      | 54,68 | 0.0022 |
| Dolor Si=1                          | 10      | 25 | 318      | 82,81 | 0.0001 |
| Dolor No=2                          | 30      | 75 | 66       | 17,18 | 0.0001 |
| Masa Si=1                           | 24      | 60 | 326      | 84,89 | 0.0003 |
| Masa No=2                           | 16      | 40 | 58       | 15,1  | 0.0003 |
| Síntomas de metástasis u otros Si=1 | 2       | 5  | 0        | 0     | 0.0087 |
| Síntomas de metástasis u otros No=2 | 38      | 95 | 384      | 100   | 0.0087 |
|                                     |         |    |          |       |        |
| SÍNTOMAS DE INICIO                  | GRUPOS  |    |          |       |        |
|                                     | G1 n=40 | %  | G3 n=186 | %     | P      |

|   |               |    |         |       |        |
|---|---------------|----|---------|-------|--------|
| Asintomático<br>Incidental<br>Si=1        | 20            | 50 | 78      | 41,93 | 0.3823 |
| Asintomático<br>Incidental<br>No=2        | 20            | 50 | 108     | 58,06 | 0.3823 |
| Hematuria<br>Si=1                         | 8             | 20 | 12      | 6,45  | 0.0119 |
| Hematuria<br>No=2                         | 32            | 80 | 174     | 93,54 | 0.0119 |
| Dolor Si=1                                | 10            | 25 | 108     | 58,06 | 0.0002 |
| Dolor No=2                                | 30            | 75 | 78      | 41,93 | 0.0002 |
| Masa Si=1                                 | 24            | 60 | 186     | 100   | 0.0001 |
| Masa No=2                                 | 16            | 40 | 0       | 0     | 0.0001 |
| Síntomas de<br>metástasis u<br>otros Si=1 | 2             | 5  | 1       | 1,72  | 0.0816 |
| Síntomas de<br>metástasis u<br>otros No=2 | 38            | 95 | 185     | 99,46 | 0.0816 |
| <b>SÍNTOMAS<br/>DE INICIO</b>             | <b>GRUPOS</b> |    |         |       |        |
|   | G1 n=40       | %  | G4 n=58 | %     | P      |
| Asintomático<br>Incidental<br>Si=1        | 20            | 50 | 26      | 44,82 | 0.6826 |
| Asintomático<br>Incidental<br>No=2        | 20            | 50 | 32      | 55,17 | 0.6826 |
| Hematuria<br>Si=1                         | 8             | 20 | 14      | 24,13 | 0.8060 |

|   |    |    |    |       |        |
|---|----|----|----|-------|--------|
| Hematuria<br>No=2                         | 32 | 80 | 44 | 75,86 | 0.8060 |
| Dolor Si=1                                | 10 | 25 | 15 | 25,86 | 0.3726 |
| Dolor No=2                                | 30 | 75 | 43 | 74,13 | 1.0000 |
| Masa Si=1                                 | 24 | 60 | 33 | 56,89 | 1.0000 |
| Masa No=2                                 | 16 | 40 | 26 | 44,82 | 0.6817 |
| Síntomas de<br>metástasis u<br>otros Si=1 | 2  | 5  | 20 | 34,48 | 0.0005 |
| Síntomas de<br>metástasis u<br>otros No=2 | 38 | 95 | 38 | 65,51 | 0.0005 |

Tabla 28. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 29 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupo G2.

| SÍNTOMAS<br>DE INICIO              | GRUPOS   |       |          |       |        |
|------------------------------------|----------|-------|----------|-------|--------|
|                                    | G2 n=384 | %     | G3 n=186 | %     | p      |
| Asintomático<br>Incidental<br>Si=1 | 202      | 52,6  | 78       | 41,93 | 0.0201 |
| Asintomático<br>Incidental<br>No=2 | 182      | 47,39 | 108      | 58,06 | 0.0201 |
| Hematuria<br>Si=1                  | 174      | 45,31 | 12       | 6,45  | 0.0001 |
| Hematuria<br>No=2                  | 210      | 54,68 | 174      | 93,54 | 0.0001 |
| Dolor Si=1                         | 318      | 82,81 | 108      | 58,06 | 0.0001 |
| Dolor No=2                         | 66       | 17,18 | 78       | 41,93 | 0.0001 |
| Masa Si=1                          | 326      | 84,89 | 186      | 100   | 0.0001 |
| Masa No=2                          | 58       | 15,1  | 0        | 0     | 0.0001 |

|                                     |                 |          |                |          |          |
|-------------------------------------|-----------------|----------|----------------|----------|----------|
| Síntomas de metástasis u otros Si=1 | 0               | 0        | 1              | 1,72     | 0.3263   |
| Síntomas de metástasis u otros No=2 | 384             | 100      | 185            | 99,46    | 0.3263   |
|                                     |                 |          |                |          |          |
| <b>SÍNTOMAS DE INICIO</b>           | <b>GRUPOS</b>   |          |                |          |          |
|                                     | <b>G2 n=384</b> | <b>%</b> | <b>G4 n=58</b> | <b>%</b> | <b>P</b> |
| Asintomático Incidental Si=1        | 202             | 52,6     | 26             | 44,82    | 0.3240   |
| Asintomático Incidental No=2        | 182             | 47,39    | 32             | 55,17    | 0.0001   |
| Hematuria Si=1                      | 174             | 45,31    | 14             | 24,13    | 0.0026   |
| Hematuria No=2                      | 210             | 54,68    | 44             | 75,86    | 0.0016   |
| Dolor Si=1                          | 318             | 82,81    | 15             | 25,86    | 0.0001   |
| Dolor No=2                          | 66              | 17,18    | 43             | 74,13    | 0.0001   |
| Masa Si=1                           | 326             | 84,89    | 33             | 56,89    | 0.0001   |
| Masa No=2                           | 58              | 15,1     | 25             | 44,82    | 0.0001   |
| Síntomas de metástasis u otros Si=1 | 0               | 0        | 20             | 34,48    | 0.0001   |
| Síntomas de metástasis u otros No=2 | 384             | 100      | 38             | 65,51    | 0.0001   |

Tabla 29. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 30 muestra la comparación de los síntomas de inicio y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4

| SÍNTOMAS DE INICIO                        | GRUPOS   |       |         |       |        |
|---|----------|-------|---------|-------|--------|
|   | G3 n=186 | %     | G4 n=58 | %     | P      |
| Asintomático<br>Incidental<br>Si=1        | 78       | 41,93 | 26      | 44,82 | 0.7616 |
| Asintomático<br>Incidental<br>No=2        | 108      | 58,06 | 32      | 55,17 | 0.7616 |
| Hematuria<br>Si=1                         | 12       | 6,45  | 14      | 24,13 | 0.0004 |
| Hematuria<br>No=2                         | 174      | 93,54 | 44      | 75,86 | 0.0004 |
| Dolor Si=1                                | 108      | 58,06 | 15      | 25,86 | 0.0001 |
| Dolor No=2                                | 78       | 41,93 | 43      | 74,13 | 0.0001 |
| Masa Si=1                                 | 186      | 100   | 33      | 56,89 | 0.0001 |
| Masa No=2                                 | 0        | 0     | 25      | 44,82 | 0.0001 |
| Síntomas de<br>metástasis u<br>otros Si=1 | 1        | 1,72  | 20      | 34,48 | 0.0001 |
| Síntomas de<br>metástasis u<br>otros No=2 | 185      | 99,46 | 38      | 65,51 | 0.0001 |

Tabla 30. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre G3y G4.

La figura 46 muestra la distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

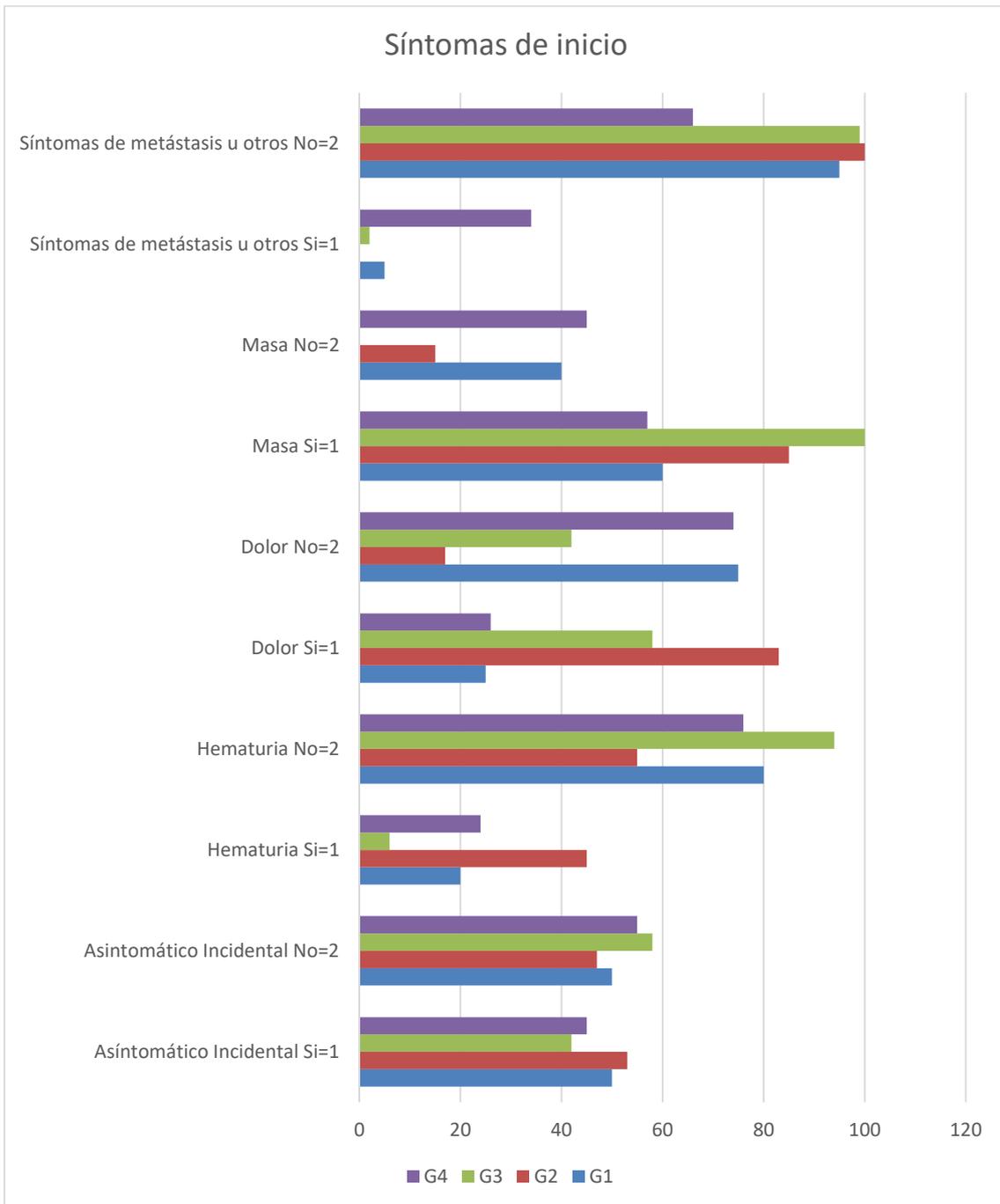


Figura 46. Distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

## 8. Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos.

8.01. Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 31 muestra la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| Anatomía Patológica,<br>marcadores<br>inmunohistoquímicos | GRUPOS  |          |          |         |       |
|---|---------|----------|----------|---------|-------|
|   | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 | Total |
| Vimentina +: si=1   | 6       | 372      | 184      | 36      | 598   |
| Vimentina+: no=2  | 34      | 12       | 2        | 22      | 70    |
| EMA +: si=1   | 8       | 108      | 60       | 30      | 206   |
| EMA +: no=2   | 30      | 276      | 126      | 28      | 460   |
| CD10- : si=1  | 32      | 210      | 156      | 8       | 406   |
| CD10-: no=2   | 8       | 174      | 30       | 50      | 262   |
| CK 7 -: si=1  | 32      | 182      | 36       | 32      | 282   |
| CK 7 -: no=2  | 10      | 202      | 150      | 26      | 388   |
| actina -: si=1  | 32      | 160      | 88       | 0       | 280   |
| actina -: no=2  | 8       | 224      | 98       | 58      | 388   |
| actina +: si=1  | 6       | 0        | 0        | 4       | 10    |
| actina +: no=2  | 36      | 378      | 186      | 54      | 654   |
| desmina -: si=1   | 32      | 126      | 0        | 0       | 158   |
| desmina -: no=2   | 8       | 258      | 186      | 58      | 510   |
| Ecadherina +: si=1  | 8       | 88       | 0        | 12      | 108   |
| Ecadherina +: no=2  | 34      | 296      | 186      | 42      | 558   |

Tabla 31. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos en el grupo general.

La tabla 32 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos | GRUPOS  |    |          |       |        |
|---|---------|----|----------|-------|--------|
|   | G1 n=40 | %  | G2 n=384 | %     | p      |
| Vimentina +: si=1                                   | 6       | 15 | 372      | 96,87 | 0.0001 |
| Vimentina+: no=2                                    | 34      | 85 | 12       | 3,12  | 0.0001 |
| EMA +: si=1   | 8       | 20 | 108      | 28,12 | 0.3520 |
| EMA +: no=2   | 30      | 75 | 276      | 71,87 | 0.8530 |
| CD10- : si=1  | 32      | 80 | 210      | 54,68 | 0.0022 |
| CD10-: no=2   | 8       | 20 | 174      | 45,31 | 0.0022 |
| CK 7 -: si=1  | 32      | 80 | 182      | 47,39 | 0.0001 |
| CK 7 -: no=2  | 10      | 25 | 202      | 52,6  | 0.0013 |
| actina -: si=1                                      | 32      | 80 | 160      | 41,66 | 0.0001 |
| actina -: no=2                                      | 8       | 20 | 224      | 58,33 | 0.0001 |
| actina +: si=1                                      | 6       | 15 | 0        | 0     | 0.0001 |
| actina +: no=2                                      | 36      | 90 | 378      | 98,43 | 0.0095 |
| desmina -: si=1                                     | 32      | 80 | 126      | 32,81 | 0.0001 |
| desmina -: no=2                                     | 8       | 20 | 258      | 67,18 | 0.0001 |
| Ecadherina +: si=1                                  | 8       | 20 | 88       | 22,91 | 0.8429 |
| Ecadherina +: no=2                                  | 34      | 85 | 296      | 77,08 | 0.0032 |
|   |         |    |          |       |        |
| Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos | GRUPOS  |    |          |       |        |
|   | G1 n=40 | %  | G3 n=186 | %     | p      |
| Vimentina +: si=1                                   | 6       | 15 | 184      | 98,92 | 0.0001 |
| Vimentina+: no=2                                    | 34      | 85 | 2        | 0,1   | 0.0001 |
| EMA +: si=1   | 8       | 20 | 60       | 32,25 | 0.1341 |
| EMA +: no=2   | 30      | 75 | 126      | 67,74 | 0.4524 |
| CD10- : si=1  | 32      | 80 | 156      | 83,87 | 0.6408 |
| CD10-: no=2   | 8       | 20 | 30       | 16,12 | 0.6408 |
| CK 7 -: si=1  | 32      | 80 | 36       | 19,35 | 0.0001 |
| CK 7 -: no=2  | 10      | 25 | 150      | 80,64 | 0.0001 |
| actina -: si=1                                      | 32      | 80 | 88       | 47,31 | 0.0002 |
| actina -: no=2                                      | 8       | 20 | 98       | 52,68 | 0.0002 |
| actina +: si=1                                      | 6       | 15 | 0        | 0     | 0.0001 |
| actina +: no=2                                      | 36      | 90 | 186      | 100   | 0.0009 |
| desmina -: si=1                                     | 32      | 80 | 0        | 0     | 0.0001 |
| desmina -: no=2                                     | 8       | 20 | 186      | 100   | 0.0001 |

|   |         |    |         |       |        |
|---|---------|----|---------|-------|--------|
| Ecaderina +: si=1                                   | 8       | 20 | 0       | 0     | 0.0001 |
| Ecaderina +: no=2                                   | 34      | 85 | 186     | 100   | 0.0001 |
|   |         |    |         |       |        |
| Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos | GRUPOS  |    |         |       |        |
|   | G1 n=40 | %  | G4 n=58 | %     | p      |
| Vimentina +: si=1                                   | 6       | 15 | 36      | 62,06 | 0.0001 |
| Vimentina+: no=2                                    | 34      | 85 | 22      | 37,93 | 0.0001 |
| EMA +: si=1   | 8       | 20 | 30      | 51,72 | 0.0017 |
| EMA +: no=2   | 30      | 75 | 28      | 48,27 | 0.0118 |
| CD10- : si=1  | 32      | 80 | 8       | 13,79 | 0.0001 |
| CD10-: no=2   | 8       | 20 | 50      | 86,2  | 0.0001 |
| CK 7 -: si=1  | 32      | 80 | 32      | 55,17 | 0.0169 |
| CK 7 -: no=2  | 10      | 25 | 26      | 44,82 | 0.0563 |
| actina -: si=1                                      | 32      | 80 | 0       | 0     | 0.0001 |
| actina -: no=2                                      | 8       | 20 | 58      | 100   | 0.0001 |
| actina +: si=1                                      | 6       | 15 | 4       | 6,8   | 0.3085 |
| actina +: no=2                                      | 36      | 90 | 54      | 93,1  | 0.7123 |
| desmina -: si=1                                     | 32      | 80 | 0       | 0     | 0.0001 |
| desmina -: no=2                                     | 8       | 20 | 58      | 100   | 0.0001 |
| Ecaderina +: si=1                                   | 8       | 20 | 12      | 20,68 | 1.0000 |
| Ecaderina +: no=2                                   | 34      | 85 | 42      | 72,41 | 0.2177 |

Tabla 32. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 33 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

| Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos | GRUPOS      |       |             |       |        |
|---|-------------|-------|-------------|-------|--------|
|   | G2<br>n=384 |       | G3<br>n=186 |       | p      |
|   |             | %     |             | %     |        |
| Vimentina +: si=1                                   | 372         | 96,87 | 184         | 98,92 | 0.0001 |
| Vimentina+: no=2                                    | 12          | 3,12  | 2           | 0,1   | 0.1615 |
| EMA +: si=1   | 108         | 28,12 | 60          | 32,25 | 0.3279 |
| EMA +: no=2   | 276         | 71,87 | 126         | 67,74 | 0.3279 |
| CD10- : si=1  | 210         | 54,68 | 156         | 83,87 | 0.0001 |
| CD10-: no=2   | 174         | 45,31 | 30          | 16,12 | 0.0001 |
| CK 7 -: si=1  | 182         | 47,39 | 36          | 19,35 | 0.0001 |
| CK 7 -: no=2  | 202         | 52,6  | 150         | 80,64 | 0.0001 |
| actina -: si=1                                      | 160         | 41,66 | 88          | 47,31 | 0.2084 |
| actina -: no=2                                      | 224         | 58,33 | 98          | 52,68 | 0.2084 |
| actina +: si=1                                      | 0           | 0     | 0           | 0     | 1.0000 |
| actina +: no=2                                      | 378         | 98,43 | 186         | 100   | 0.1845 |
| desmina -: si=1                                     | 126         | 32,81 | 0           | 0     | 0.0001 |
| desmina -: no=2                                     | 258         | 67,18 | 186         | 100   | 0.0001 |
| Ecadherina +: si=1                                  | 88          | 22,91 | 0           | 0     | 0.0001 |
| Ecadherina +: no=2                                  | 296         | 77,08 | 186         | 100   | 0.0001 |
|   |             |       |             |       |        |
| Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos | GRUPOS      |       |             |       |        |
|   | G2<br>n=384 |       | G4<br>n=58  |       | p      |
|   |             | %     |             | %     |        |
| Vimentina +: si=1                                   | 372         | 96,87 | 36          | 62,06 | 0.2208 |
| Vimentina+: no=2                                    | 12          | 3,12  | 22          | 37,93 | 0.0001 |
| EMA +: si=1   | 108         | 28,12 | 30          | 51,72 | 0.0007 |
| EMA +: no=2   | 276         | 71,87 | 28          | 48,27 | 0.0007 |
| CD10- : si=1  | 210         | 54,68 | 8           | 13,79 | 0.0001 |
| CD10-: no=2   | 174         | 45,31 | 50          | 86,2  | 0.0001 |

|                    |     |       |    |       |        |
|--------------------|-----|-------|----|-------|--------|
| CK 7 -: si=1       | 182 | 47,39 | 32 | 55,17 | 0.3240 |
| CK 7 -: no=2       | 202 | 52,6  | 26 | 44,82 | 0.3240 |
| actina -: si=1     | 160 | 41,66 | 0  | 0     | 0.0001 |
| actina -: no=2     | 224 | 58,33 | 58 | 100   | 0.0001 |
| actina +: si=1     | 0   | 0     | 4  | 6,8   | 0.0003 |
| actina +: no=2     | 378 | 98,43 | 54 | 93,1  | 0.0306 |
| desmina -: si=1    | 126 | 32,81 | 0  | 0     | 0.0001 |
| desmina -: no=2    | 258 | 67,18 | 58 | 100   | 0.0001 |
| Ecadherina +: si=1 | 88  | 22,91 | 12 | 20,68 | 1.0000 |
| Ecadherina +: no=2 | 296 | 77,08 | 42 | 72,41 | 0.4122 |

Tabla 33. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 34 muestra la comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

| Anatomía Patológica,<br>marcadores<br>inmunohistoquímicos | GRUPOS   |       |         |       |        |  |
|---|----------|-------|---------|-------|--------|--|
|   | G3 n=186 | %     | G4 n=58 | %     | p      |  |
| Vimentina +: si=1   | 184      | 98,92 | 36      | 62,06 | 0.0001 |  |
| Vimentina+: no=2  | 2        | 0,1   | 22      | 37,93 | 0.0001 |  |
| EMA +: si=1   | 60       | 32,25 | 30      | 51,72 | 0.0084 |  |
| EMA +: no=2   | 126      | 67,74 | 28      | 48,27 | 0.0084 |  |
| CD10- : si=1  | 156      | 83,87 | 8       | 13,79 | 0.0001 |  |
| CD10-: no=2   | 30       | 16,12 | 50      | 86,2  | 0.0001 |  |
| CK 7 -: si=1  | 36       | 19,35 | 32      | 55,17 | 0.0001 |  |
| CK 7 -: no=2  | 150      | 80,64 | 26      | 44,82 | 0.0001 |  |
| actina -: si=1  | 88       | 47,31 | 0       | 0     | 0.0001 |  |
| actina -: no=2  | 98       | 52,68 | 58      | 100   | 0.0001 |  |
| actina +: si=1  | 0        | 0     | 4       | 6,8   | 0.0003 |  |
| actina +: no=2  | 186      | 100   | 54      | 93,1  | 0.0029 |  |
| desmina -: si=1   | 0        | 0     | 0       | 0     | 1.0000 |  |
| desmina -: no=2   | 186      | 100   | 58      | 100   | 1.0000 |  |
| Ecadherina +: si=1  | 0        | 0     | 12      | 20,68 | 0.0001 |  |
| Ecadherina +: no=2  | 186      | 100   | 42      | 72,41 | 0.0001 |  |

Tabla 34. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre G3y G4.

La figuras 47 y 48 muestran la distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

## MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

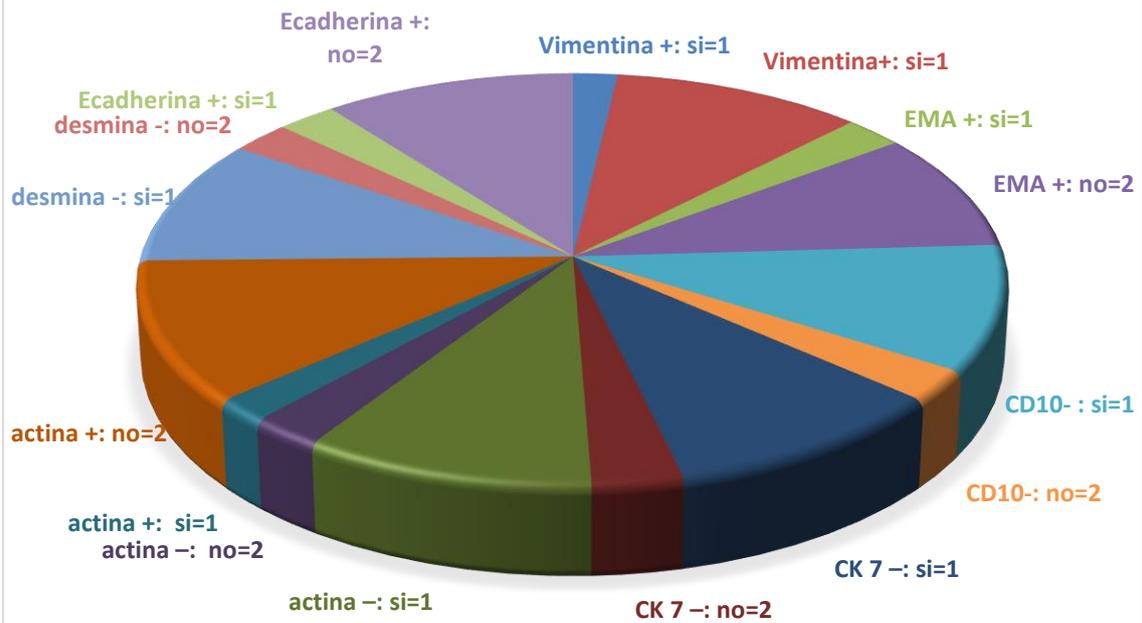


Figura 47. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

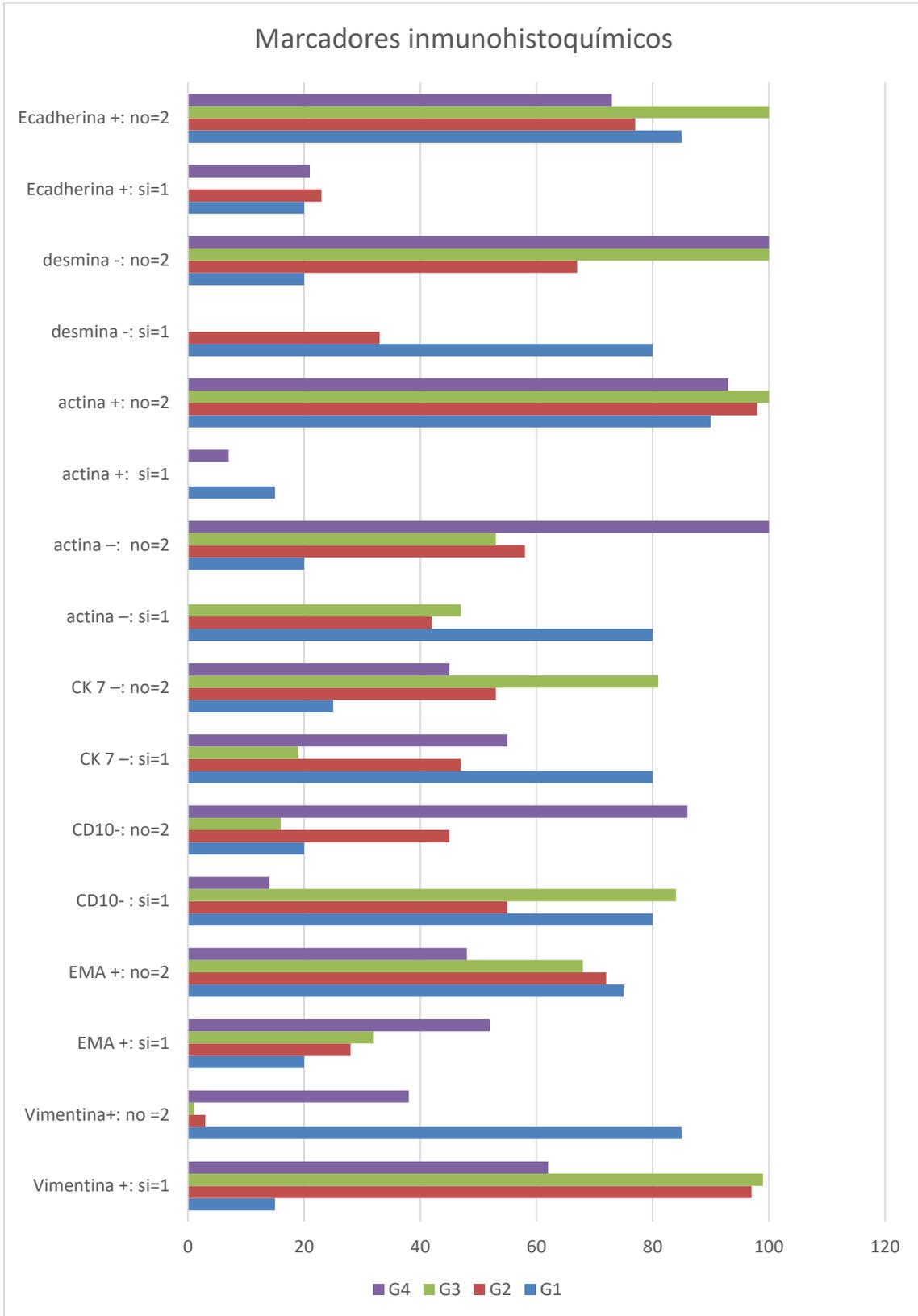


Figura 48 .Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

## 8.02. Correlación Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos y supervivencia en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La figura 49 muestra la correlación entre la vimentina y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a mayor vimentina positiva, menor es la mortalidad. Pendiente -0.0465, correlación -0,0689, coeficiente de variación 0,2773.

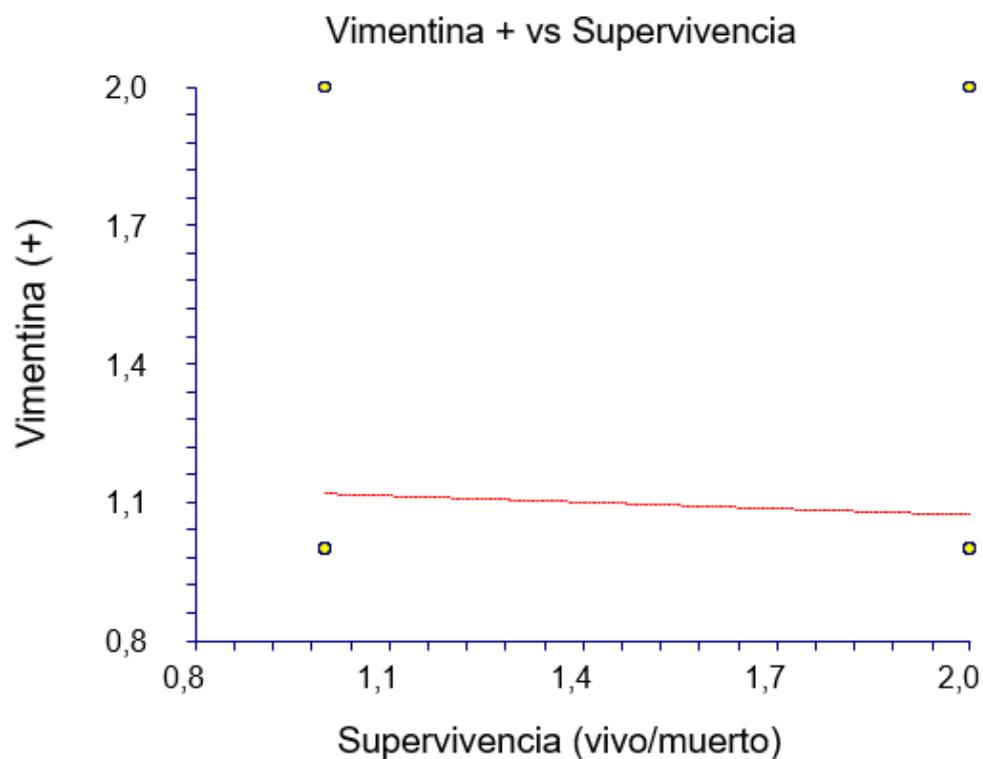


Figura 49. Relación entre la vimentina positiva y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

La figura 50 muestra la correlación entre la EMA (+) y la **supervivencia vivo(1)/muerto(2)**. La tendencia es negativa, a mayor EMA (+), menor es la mortalidad. Pendiente -0,0596, correlación -0,0587, coeficiente de variación 0,2729.

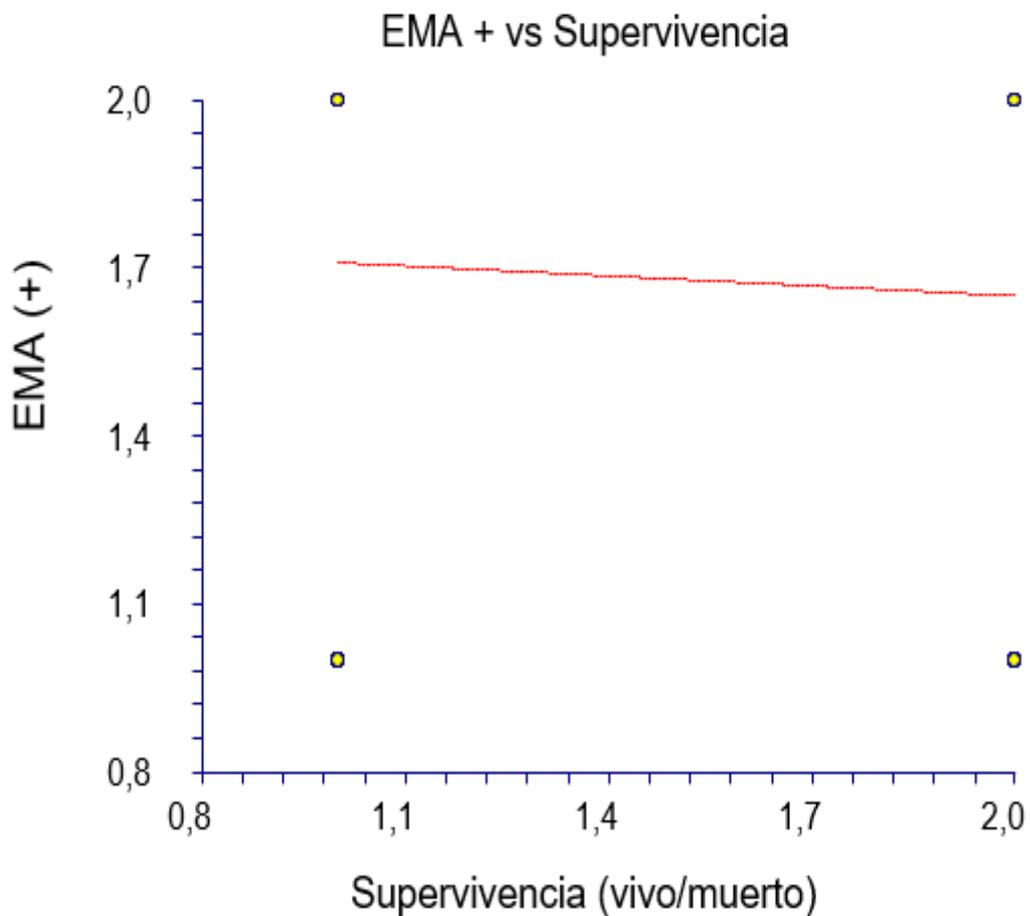


Figura 50. Relación entre EMA (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

La figura 51 muestra la correlación entre CD10- y la **supervivencia vivo(1)/muerto(2)**. La tendencia es negativa, a mayor CD10-, menor es la mortalidad. Pendiente -0,0969, correlación -0,0901, coeficiente de variación 0,3497.

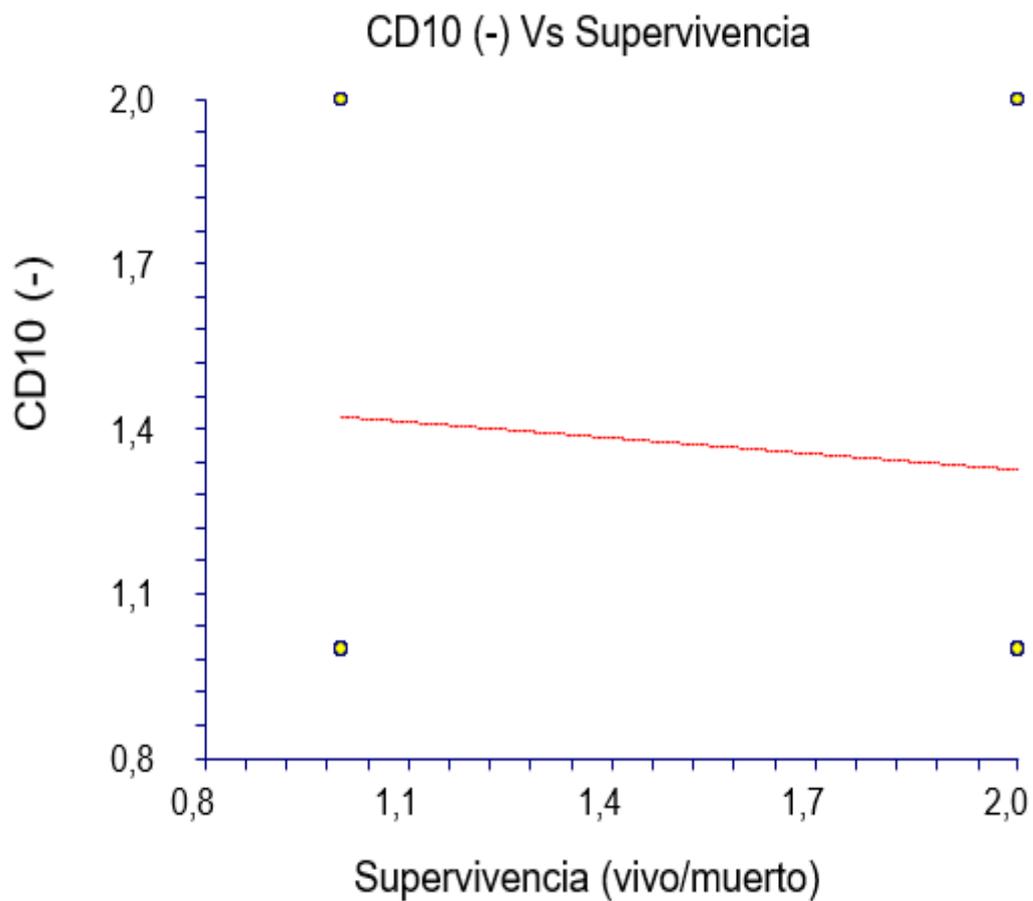


Figura 51. Relación entre CD10 (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

La figura 52 muestra la correlación entre CK7 (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es negativa, a mayor CK7 (-), menor es la mortalidad. Pendiente -0,0947, correlación -0,0873, coeficiente de variación 0,3109.

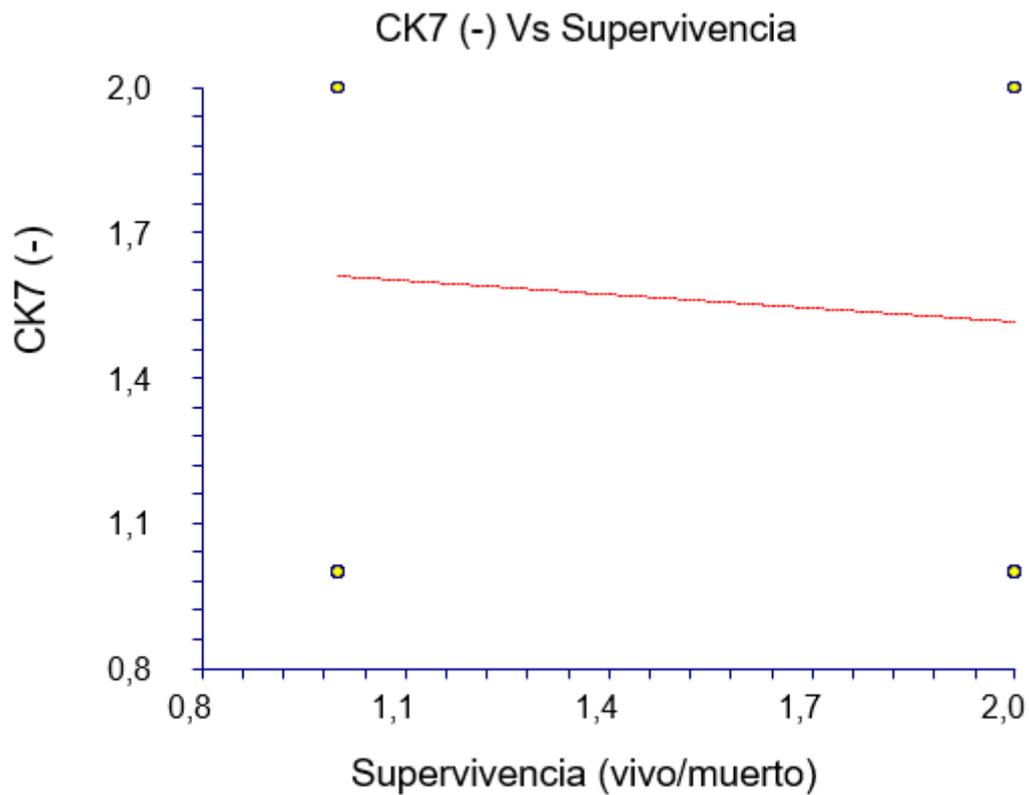


Figura 52. Relación entre CK7 (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

La figura 53 muestra la correlación entre la Actina (-) y **la supervivencia vivo(1)/muerto(2)**. La tendencia es negativa, a mayor Actina (-), menor es la mortalidad. Pendiente -0,1571, correlación -0,1449, coeficiente de variación 0,3079.

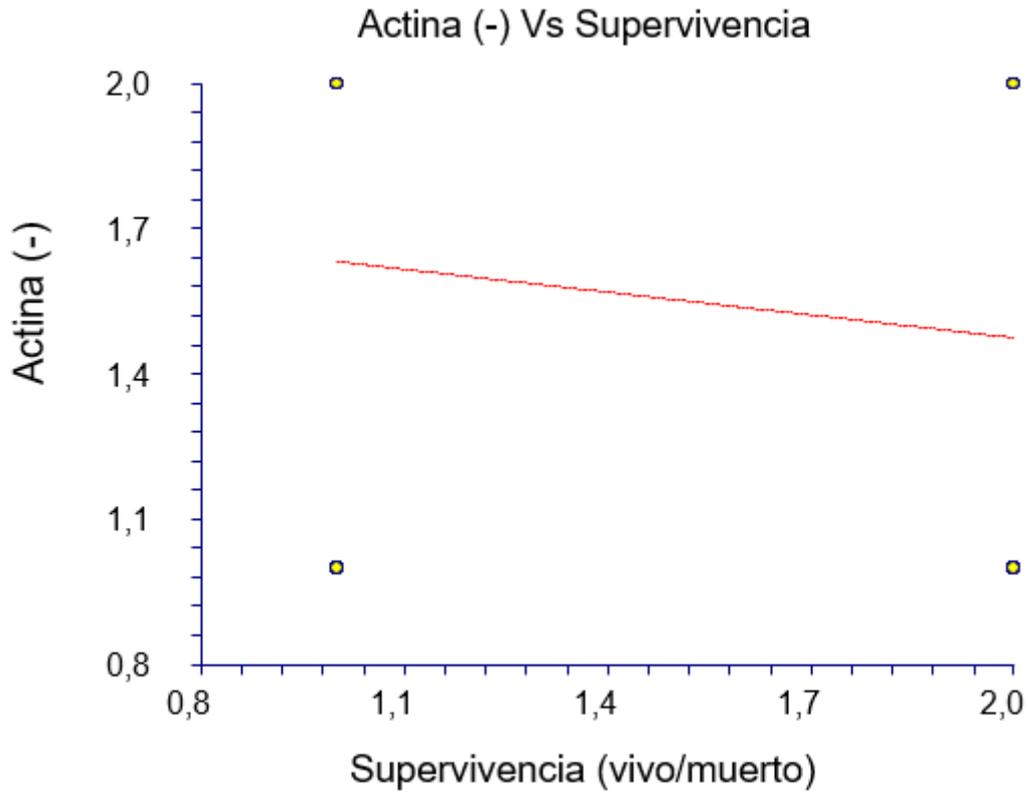
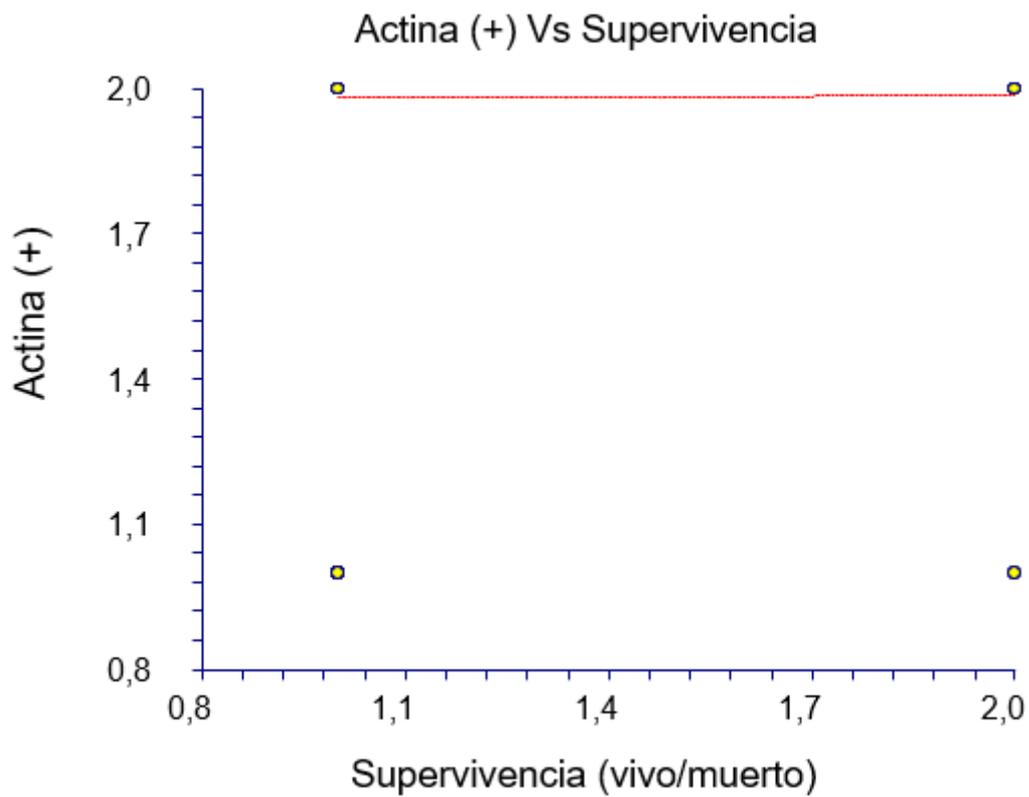


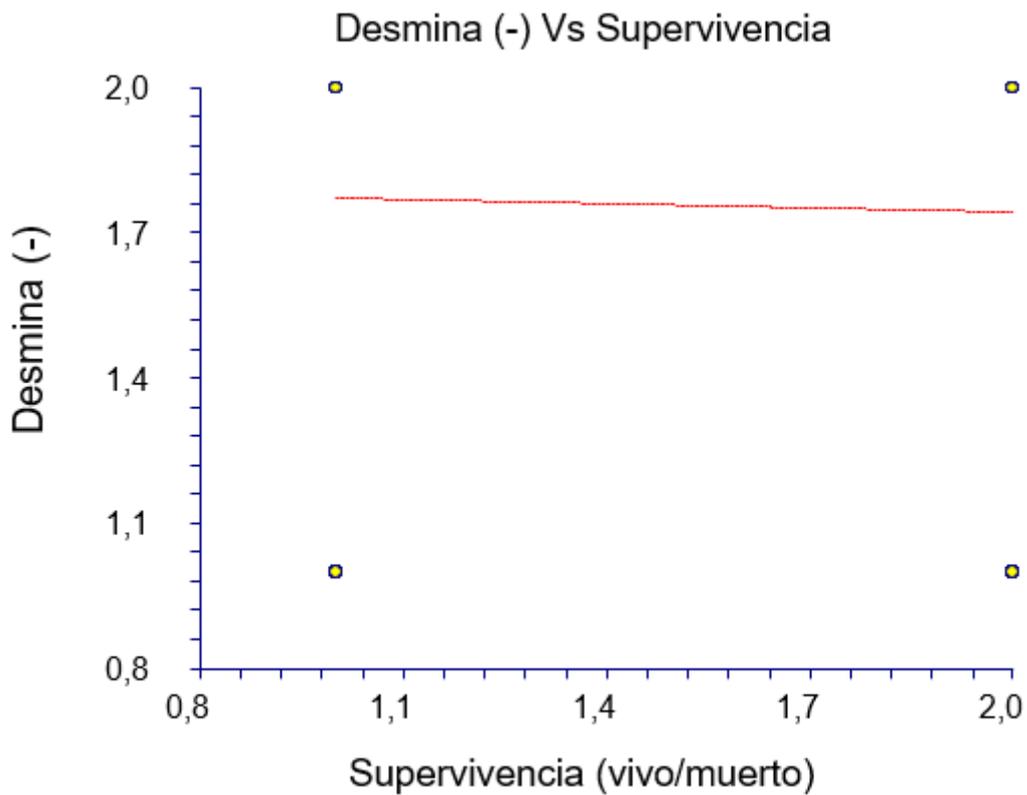
Figura 53. Relación entre Actina (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

La figura 54 muestra la correlación entre la Actina (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2). La tendencia es positiva, a mayor Actina (+), mayor es la mortalidad. Pendiente 0,0036, correlación 0,0123, coeficiente de variación 0,0672.



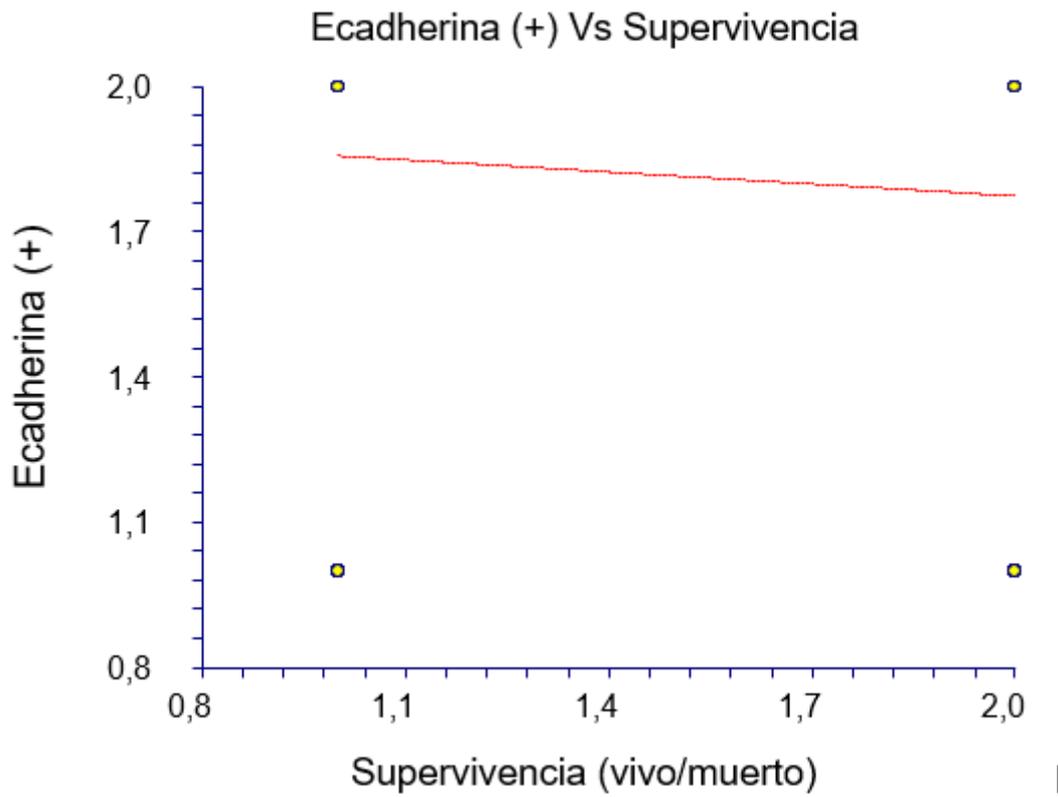
**Figura 54. Relación entre Actina (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.**

La figura 55 muestra la correlación entre la Desmina (-) y **la supervivencia vivo(1)/muerto(2)**. La tendencia es negativa, a mayor Desmina (-), menor es la mortalidad. Pendiente -0,0289, correlación -0,0309, coeficiente de variación 0,2416.



**Figura 55. Relación entre Desmina (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.**

La figura 56 muestra la correlación entre Ecadherina (+) y **la supervivencia vivo(1)/muerto(2)**. La tendencia es negativa, a mayor Ecadherina (+), menor es la mortalidad. Pendiente -0,0827, correlación -0,1005, coeficiente de variación 0,2034.



**Figura 56. Relación entre Ecadherina (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.**

La tabla 35 describe la tendencia de la relación positiva o negativa de los marcadores inmunohistoquímicos con la mortalidad cáncer específica.

| A mayor marcador menor mortalidad | A mayor marcador mayor mortalidad |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| VIMENTINA +                       | ACTINA+                           |
| EMA+                              |                                   |
| CD10 -                            |                                   |
| CK7 -                             |                                   |
| ACTINA -                          |                                   |
| DESMINA -                         |                                   |
| E-CADHERINA +                     |                                   |

Tabla 35.Tendencia de la relación positiva o negativa de los marcadores inmunohistoquímicos con la mortalidad cáncer específica.

8.03.Correlación Anatomía Patológica, marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La figura 57 muestra la correlación entre la vimentina **y la** evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor vimentina positiva, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0.0126, correlación 0,0447, coeficiente de variación 0,2777.

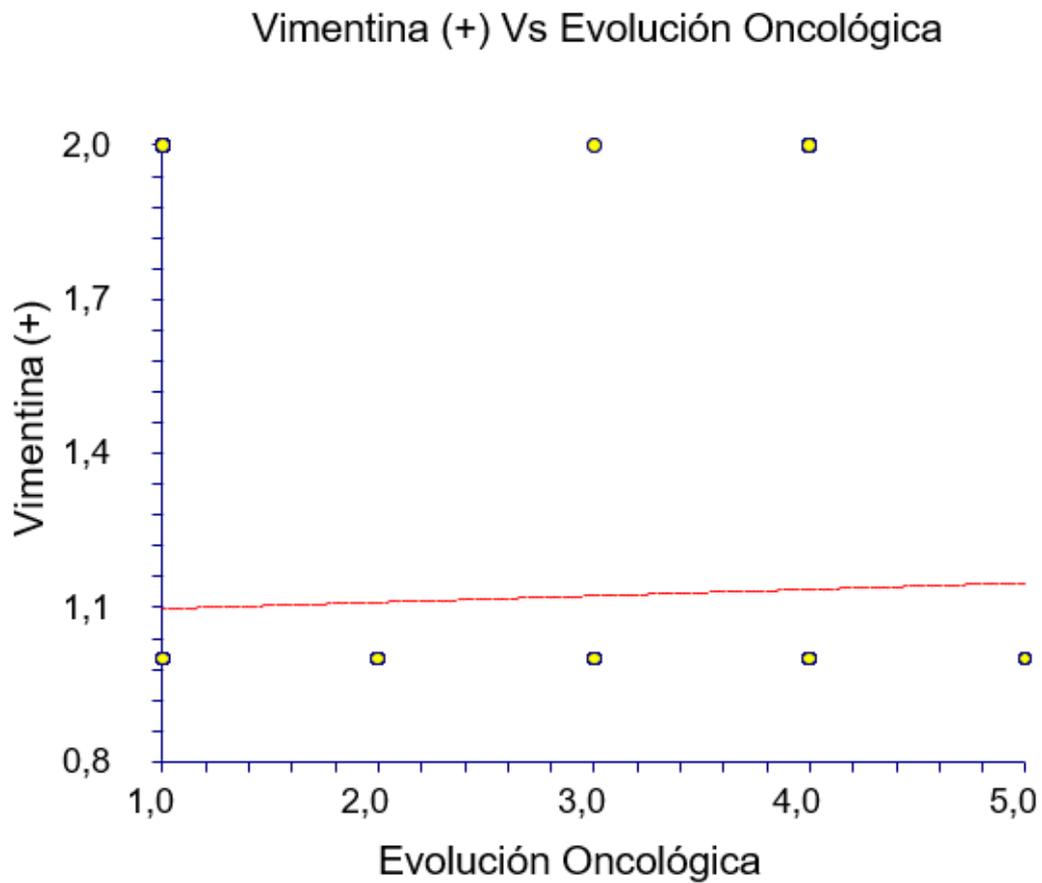


Figura 57. Relación entre la vimentina(+) y la evolución oncológica en el grupo general.

La figura 58 muestra la correlación entre la EMA (+) y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a mayor EMA (+), menor es la evolución oncológica. Pendiente - 0,0676, correlación 0,1592, coeficiente de variación 0,2711.

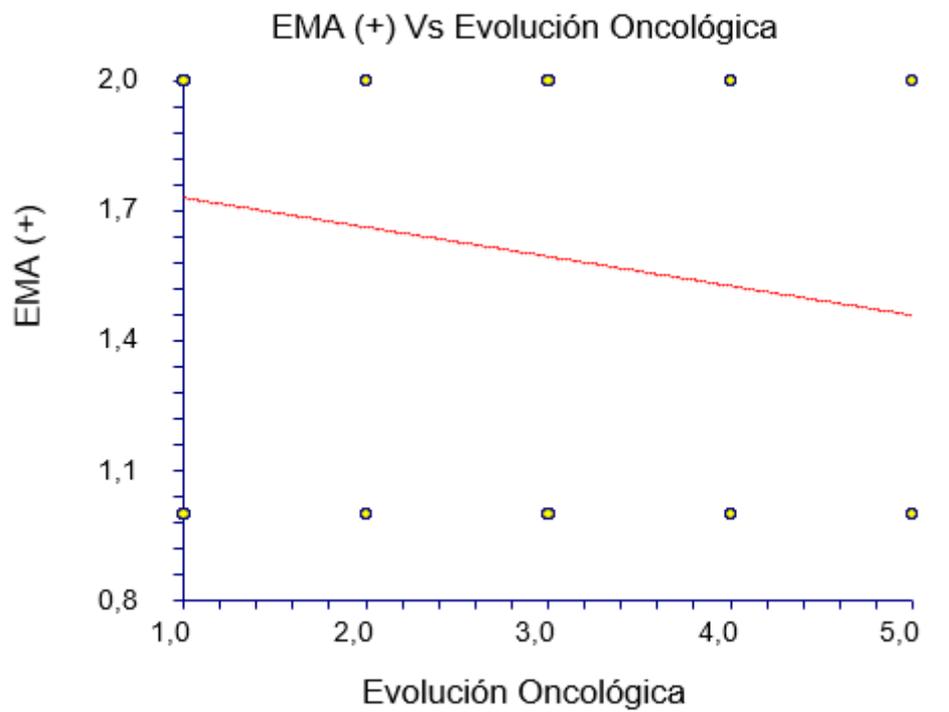
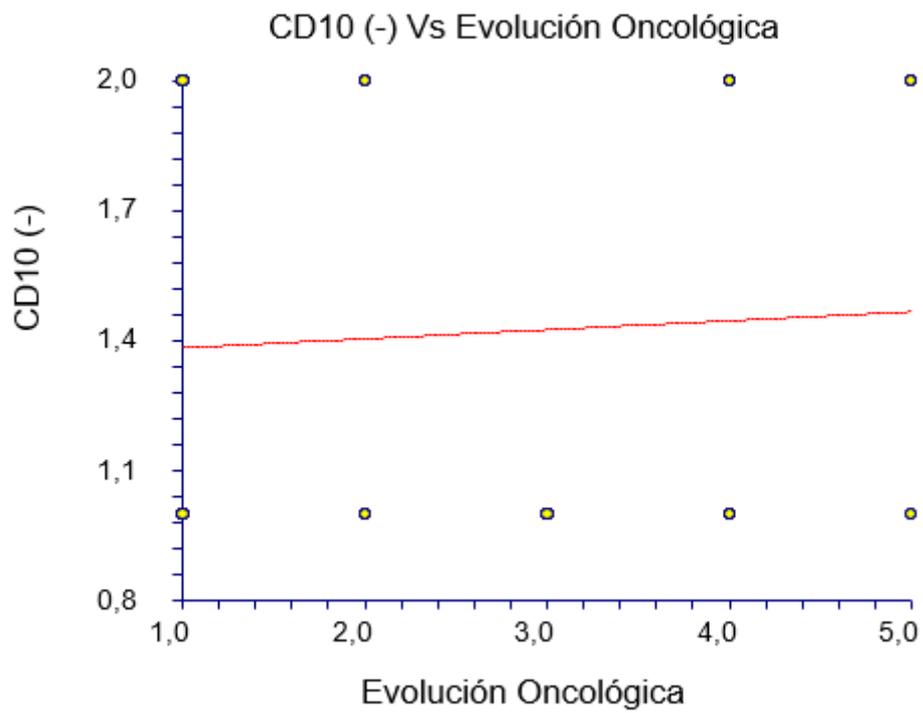


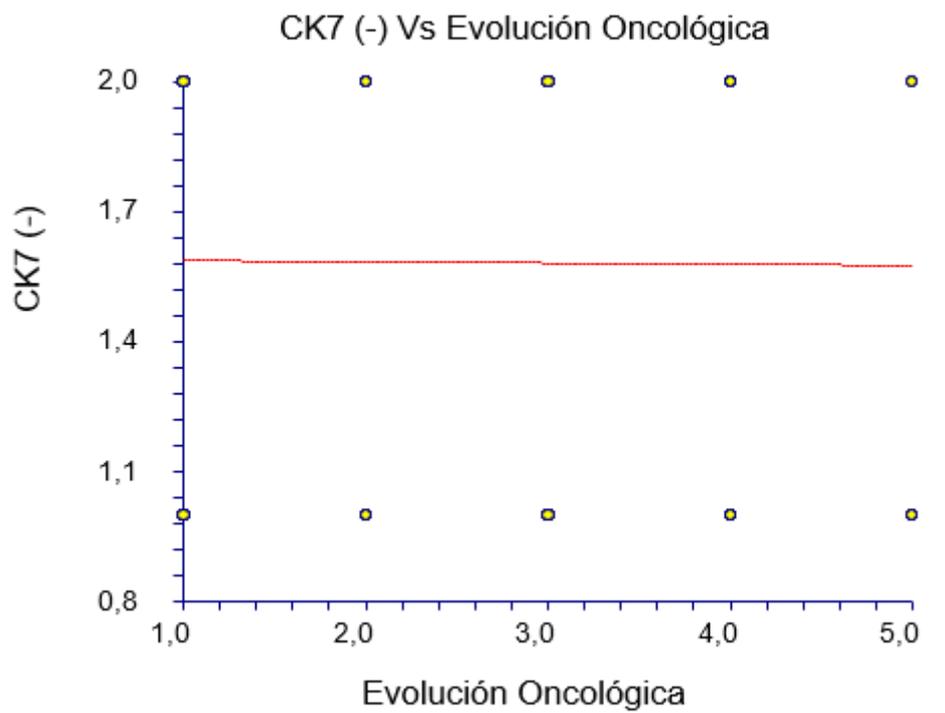
Figura 58. Relación entre EMA (+) y la evolución oncológica en el grupo general.

La figura 59 muestra la correlación entre CD10- y la evolución oncológica. La tendencia es Positiva, a mayor CD10-, mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0208, correlación 0,0463, coeficiente de variación 0,3504.



**Figura 59. Relación entre CD10- y la evolución oncológica en el grupo general.**

La figura 60 muestra la correlación entre CK7 (-) y evolución oncológica. La tendencia es negativa, a mayor CK7 (-), mayor es la evolución oncológica. Pendiente -0,0028, correlación -0,0062, coeficiente de variación 0,3111.



**Figura 60. Relación entre CK7 (-) y la evolución oncológica en el grupo general.**

La figura 61 muestra la correlación entre la Actina (-) y la evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor Actina (-), mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0083, correlación 0,0184, coeficiente de variación 0,3102.

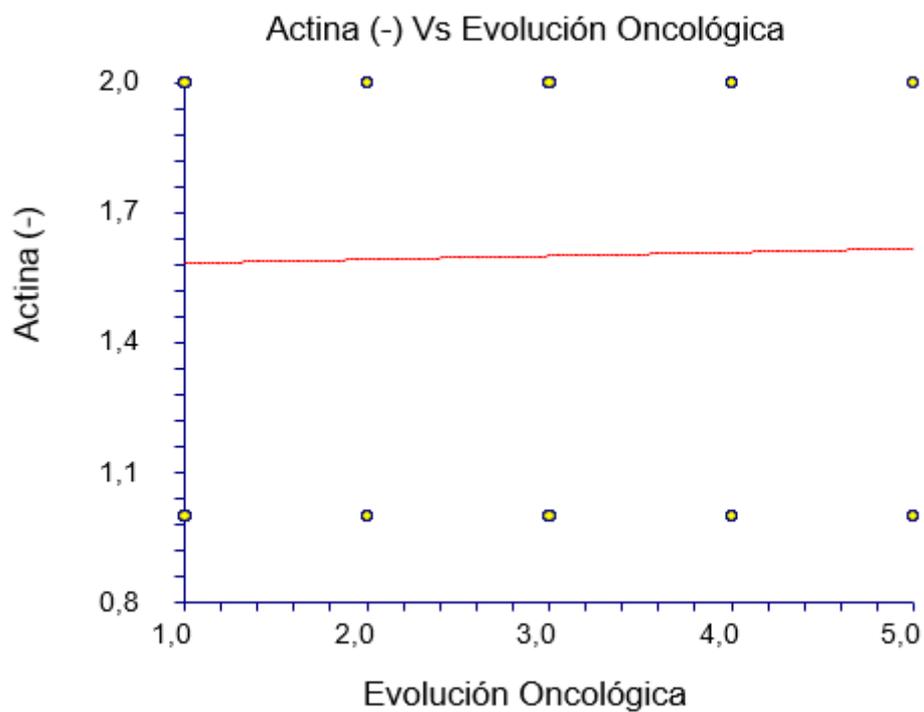


Figura 61. Relación entre Actina (-) y la evolución oncológica en el grupo general.

La figura 62 muestra la correlación entre la Actina (+) y la evolución oncológica. La tendencia es negativa, a mayor Actina (+), menor es la evolución oncológica. Pendiente - 0,0098, correlación -0,0807, coeficiente de variación 0,0670.

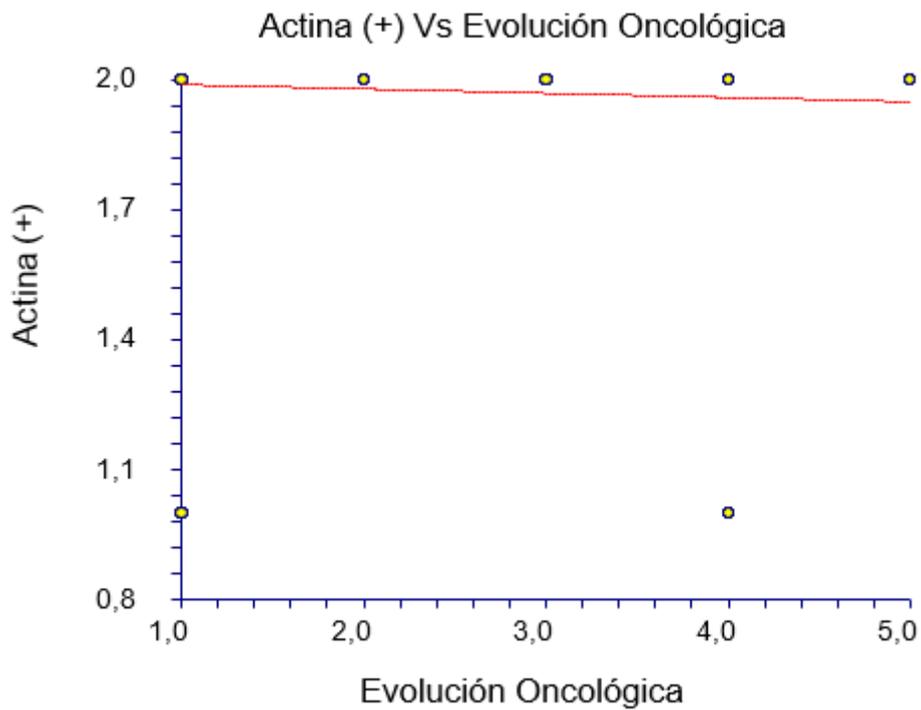


Figura 62. Relación entre Actina (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

La figura 63 muestra la correlación entre la Desmina (-) y la evolución oncológica. La tendencia es positiva, a mayor Desmina (-), mayor es la evolución oncológica. Pendiente 0,0325, correlación 0,0835, coeficiente de variación 0,2394.

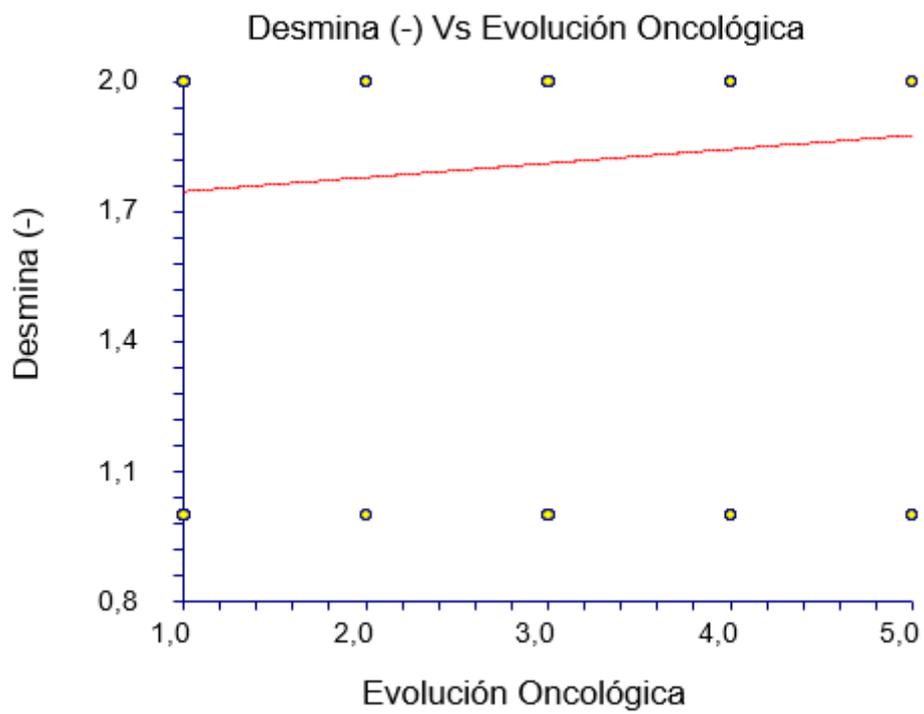


Figura 63. Relación entre Desmina (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

La figura 64 muestra la correlación entre Ecadherina (+) y la evolución oncológica. La tendencia es negativa, a mayor Ecadherina (+), menor es la evolución oncológica mortalidad. Pendiente -0,0168, correlación -0,0493, coeficiente de variación 0,2033.

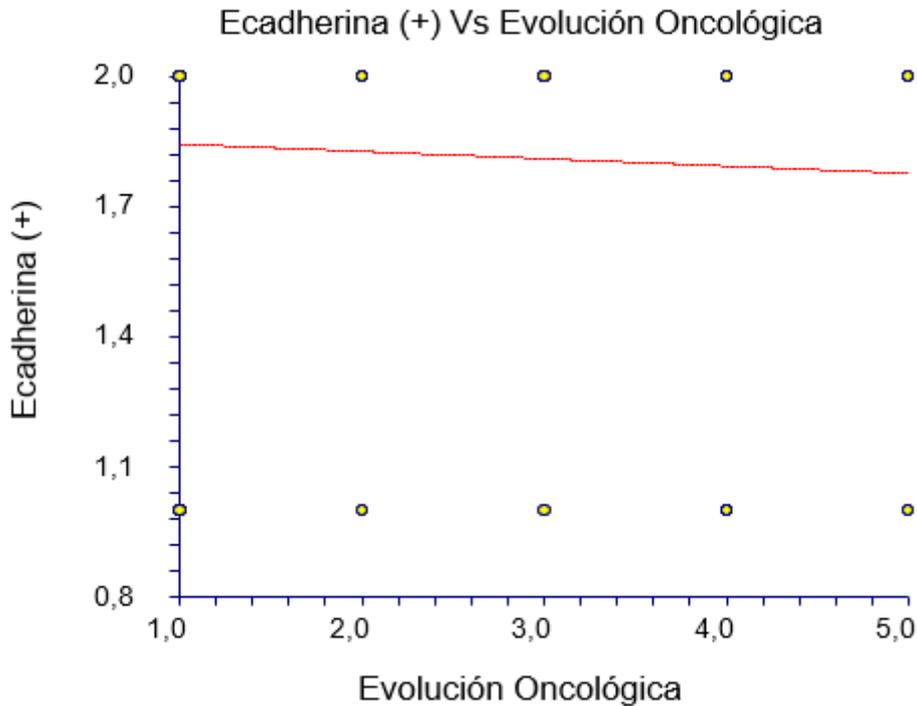


Figura 64. Relación entre Ecadherina (+) y la evolución oncológica en el grupo general.

La tabla 36 describe la tendencia de la relación positiva o negativa de los marcadores inmunohistoquímicos con la progresión oncológica.

| A mayor marcador menor progresión oncológica | A mayor marcador mayor progresión oncológica |
|--|--|
| EMA+   | VIMENTINA +                                  |
| CK7 -  | CD10 -                                       |
| ACTINA +                                     | ACTINA -                                     |
| E-CADHERINA +                                | DESMINA -                                    |

Tabla 36. Tendencia de la relación positiva o negativa de los marcadores inmunohistoquímicos con la progresión oncológica.

9. Antecedentes médicos.

9.01. Antecedentes médicos en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 37 muestra la distribución de los Antecedentes médicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| Diagnósticos Secundarios        | Codificación | Grupos  |          |          |         | Total |
|---------------------------------|--------------|---------|----------|----------|---------|-------|
|                                 |              | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 |       |
| Hipertensión arterial           | 2.1.         | 8       | 50       | 28       | 8       | 94    |
| Cardiopatía isquémica           | 2.2.         | 4       | 16       | 12       | 4       | 36    |
| Diabetes mellitus tipo 2        | 2.3.2.       | 0       | 22       | 10       | 0       | 32    |
| Dislipemia                      | 2.5.1.       | 0       | 16       | 8        | 0       | 24    |
| Próstata                        |              |         |          |          |         |       |
| Hiperplasia Benigna de Próstata | 2.7.1.       | 0       | 6        | 8        | 0       | 14    |
| Fumador                         | 5.2.3.       | 0       | 10       | 10       | 4       | 24    |
| Exfumador                       | 5.2.4.       | 2       | 14       | 8        | 0       | 24    |
| Ninguno                         | 8.           | 32      | 296      | 128      | 46      | 502   |

Tabla 37. Distribución de los Antecedentes médicos en el grupo general.

La tabla 38 muestra la comparación de los Antecedentes médicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| Diagnósticos Secundarios        | Codificación | Grupos  |     |          |       |        |
|---------------------------------|--------------|---------|-----|----------|-------|--------|
|                                 |              | G1 n=40 | %   | G2 n=384 | %     | p      |
| Hipertensión Arterial           | 2.1.         | 8       | 20  | 50       | 13    | 0.2276 |
| Cardiopatía isquémica           | 2.2.         | 4       | 10  | 16       | 4,16  | 0.1084 |
| Diabetes mellitus tipo 2        | 2.3.2.       | 0       | 0   | 22       | 5,72  | 0.2492 |
| Dislipemia                      | 2.5.1.       | 0       | 0   | 16       | 4,16  | 0.3841 |
| Próstata                        |              |         |     |          |       |        |
| Hiperplasia Benigna de Próstata | 2.7.1.       | 0       | 0   | 6        | 1,56  | 1      |
| Fumador                         | 5.2.3.       | 0       | 0   | 10       | 2,6   | 0.6084 |
| Exfumador                       | 5.2.4.       | 2       | 0,5 | 14       | 3,64  | 0.6553 |
| Ninguno                         | 8.           | 32      | 80  | 296      | 77,08 | 0.8429 |
|                                 |              |         |     |          |       |        |
| Diagnósticos Secundarios        | Codificación | Grupos  |     |          |       |        |
|                                 |              | G1 n=40 | %   | G3 n=186 | %     | p      |
| Hipertensión Arterial           | 2.1.         | 8       | 20  | 28       | 15,05 | 0.4756 |
| Cardiopatía isquémica           | 2.2.         | 4       | 10  | 12       | 6,45  | 0.4937 |
| Diabetes mellitus tipo 2        | 2.3.2.       | 0       | 0   | 10       | 5,37  | 0.2157 |
| Dislipemia                      | 2.5.1.       | 0       | 0   | 8        | 4,3   | 0.3562 |
| Próstata                        |              |         |     |          |       |        |
| Hiperplasia Benigna de Próstata | 2.7.1.       | 0       | 0   | 8        | 4,3   | 0.3562 |

|                                 |              |         |     |         |       |        |
|---------------------------------|--------------|---------|-----|---------|-------|--------|
| Fumador                         | 5.2.3.       | 0       | 0   | 10      | 5,37  | 0.2157 |
| Exfumador                       | 5.2.4.       | 2       | 0,5 | 8       | 4,3   | 0.6917 |
| Ninguno                         | 8.           | 32      | 80  | 128     | 68,81 | 0.1832 |
| Diagnósticos Secundarios        | Codificación | Grupos  |     |         |       |        |
|                                 |              | G1 n=40 | %   | G4 n=58 | %     | p      |
| Hipertensión Arterial           | 2.1.         | 8       | 20  | 8       | 13,79 | 0.4212 |
| Cardiopatía isquémica           | 2.2.         | 4       | 10  | 4       | 6,89  | 0.7123 |
| Diabetes mellitus tipo 2        | 2.3.2.       | 0       | 0   | 0       | 0     | 1.0000 |
| Dislipemia                      | 2.5.1.       | 0       | 0   | 0       | 0     | 1.0000 |
| Próstata                        |              |         |     |         |       |        |
| Hiperplasia Benigna de Próstata | 2.7.1.       | 0       | 0   | 0       | 0     | 1.0000 |
| Fumador                         | 5.2.3.       | 0       | 0   | 4       | 6,89  | 0.1428 |
| Exfumador                       | 5.2.4.       | 2       | 0,5 | 0       | 0     | 0.1641 |
| Ninguno                         | 8.           | 32      | 80  | 46      | 79,31 | 1.0000 |

Tabla 38. Comparación de los Antecedentes médicos y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 39 muestra la comparación de los Antecedentes médicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

|                          |              |          |      |          |       |        |
|--------------------------|--------------|----------|------|----------|-------|--------|
| Diagnósticos Secundarios | Codificación | Grupos   |      |          |       |        |
|                          |              | G2 n=384 | %    | G3 n=186 | %     | p      |
| Hipertensión Arterial    | 2.1.         | 50       | 13   | 28       | 15,05 | 0.5175 |
| Cardiopatía isquémica    | 2.2.         | 16       | 4,16 | 12       | 6,45  | 0.3007 |

|                                 |              |          |       |         |       |        |
|---------------------------------|--------------|----------|-------|---------|-------|--------|
| Diabetes mellitus tipo 2        | 2.3.2.       | 22       | 5,72  | 10      | 5,37  | 1.0000 |
| Dislipemia                      | 2.5.1.       | 16       | 4,16  | 8       | 4,3   | 1.0000 |
| Próstata                        |              |          |       |         |       |        |
| Hiperplasia Benigna de Próstata | 2.7.1.       | 6        | 1,56  | 8       | 4,3   | 0.0784 |
| Fumador                         | 5.2.3.       | 10       | 2,6   | 10      | 5,37  | 0.1424 |
| Exfumador                       | 5.2.4.       | 14       | 3,64  | 8       | 4,3   | 0.8170 |
| Ninguno                         | 8.           | 296      | 77,08 | 128     | 68,81 | 0.0405 |
|                                 |              |          |       |         |       |        |
| Diagnósticos Secundarios        | Codificación | Grupos   |       |         |       |        |
|                                 |              | G2 n=384 | %     | G4 n=58 | %     | p      |
| Hipertensión Arterial           | 2.1.         | 50       | 13    | 8       | 13,79 | 0.8360 |
| Cardiopatía isquémica           | 2.2.         | 16       | 4,16  | 4       | 6,89  | 1.0000 |
| Diabetes mellitus tipo 2        | 2.3.2.       | 22       | 5,72  | 0       | 0     | 0.0960 |
| Dislipemia                      | 2.5.1.       | 16       | 4,16  | 0       | 0     | 0.1450 |
| Próstata                        |              |          |       |         |       |        |
| Hiperplasia Benigna de Próstata | 2.7.1.       | 6        | 1,56  | 0       | 0     | 1.0000 |
| Fumador                         | 5.2.3.       | 10       | 2,6   | 4       | 6,89  | 0.0973 |
| Exfumador                       | 5.2.4.       | 14       | 3,64  | 0       | 0     | 0.2325 |
| Ninguno                         | 8.           | 296      | 77,08 | 46      | 79,31 | 0.8663 |

Tabla 39. Comparación de los Antecedentes médicos y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 40 muestra la comparación de los Antecedentes médicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

| Diagnósticos Secundarios        | Codificación | Grupos   |       |         |       | p      |
|---------------------------------|--------------|----------|-------|---------|-------|--------|
|                                 |              | G3 n=186 | %     | G4 n=58 | %     |        |
| Hipertensión Arterial           | 2.1.         | 28       | 15,05 | 8       | 13,79 | 1.0000 |
| Cardiopatía isquémica           | 2.2.         | 12       | 6,45  | 4       | 6,89  |        |
| Diabetes mellitus tipo 2        | 2.3.2.       | 10       | 5,37  | 0       | 0     | 0.1230 |
| Dislipemia                      | 2.5.1.       | 8        | 4,3   | 0       | 0     | 0.2039 |
| Próstata                        |              |          |       |         |       |        |
| Hiperplasia Benigna de Próstata | 2.7.1.       | 8        | 4,3   | 0       | 0     | 0.2039 |
| Fumador                         | 5.2.3.       | 10       | 5,37  | 4       | 6,89  | 0.7465 |
| Exfumador                       | 5.2.4.       | 8        | 4,3   | 0       | 0     | 0.2039 |
| Ninguno                         | 8.           | 128      | 68,81 | 46      | 79,31 | 0.1371 |

Tabla 40. Comparación de los Antecedentes médicos y condiciones entre G3 y G4.

La figura 65 muestra la distribución de los Antecedentes médicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

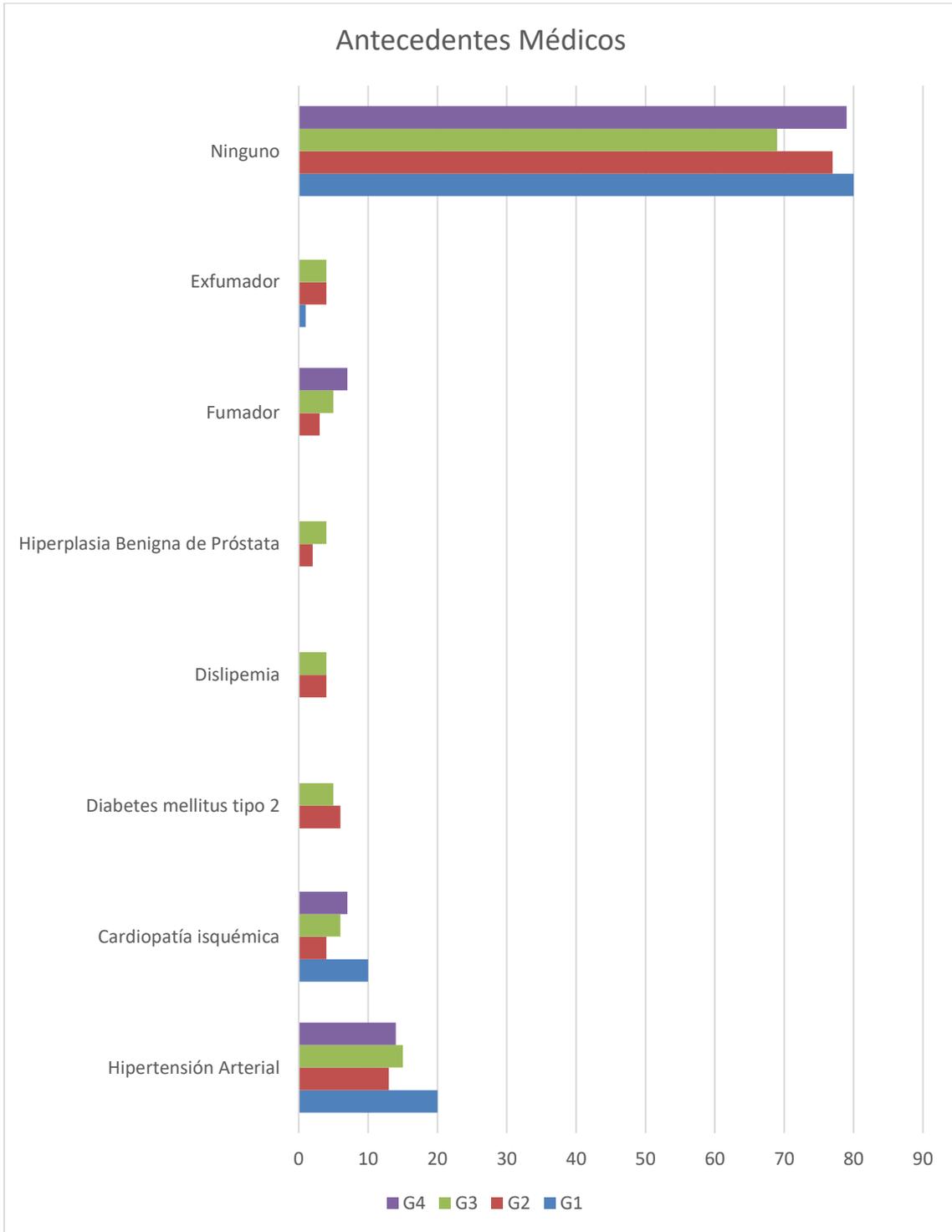


Figura 65. Distribución de los Antecedentes médicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

10. Antecedentes quirúrgicos.

10.01. Antecedentes quirúrgicos en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 41 muestra la distribución de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| Antecedentes Quirúrgicos | Codificación | GRUPOS  |          |          |         |       |
|--------------------------|--------------|---------|----------|----------|---------|-------|
|                          |              | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 | Total |
| Abdominal                | 3.1.         | 0       | 32       | 22       | 8       | 62    |
| Pelviano                 | 3.3.         | 2       | 26       | 10       | 0       | 38    |
| Cardiovascular           | 3.8.         | 2       | 4        | 0        | 0       | 6     |
| RTU                      | 3.9.         | 2       | 10       | 6        | 0       | 18    |
| Ninguno                  | 8.           | 38      | 336      | 148      | 50      | 572   |

Tabla 41. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos en el grupo general.

La tabla 42 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| Antecedentes Quirúrgicos | Codificación | GRUPOS  |    |          |      |        |
|--------------------------|--------------|---------|----|----------|------|--------|
|                          |              | G1 n=40 | %  | G2 n=384 | %    | P      |
| Abdominal                | 3.1.         | 0       | 0  | 32       | 8,33 | 0.0590 |
| Pelviano                 | 3.3.         | 2       | 5  | 26       | 6,77 | 1.0000 |
| Cardiovascular           | 3.8.         | 2       | 5  | 4        | 1,04 | 0.1021 |
| RTU                      | 3.9.         | 2       | 5  | 10       | 2,6  | 0.3151 |
| Ninguno                  | 8.           | 38      | 95 | 336      | 87,5 | 0.2033 |
|                          |              |         |    |          |      |        |
| Antecedentes Quirúrgicos | Codificación | GRUPOS  |    |          |      |        |

|                          |              | G1 n=40 | %  | G3 n=186 | %     | p      |
|--------------------------|--------------|---------|----|----------|-------|--------|
| Abdominal                | 3.1.         | 0       | 0  | 22       | 11,82 | 0.0170 |
| Pelviano                 | 3.3.         | 2       | 5  | 10       | 5,37  | 1.0000 |
| Cardiovascular           | 3.8.         | 2       | 5  | 0        | 0     | 0.0307 |
| RTU                      | 3.9.         | 2       | 5  | 6        | 3,22  | 0.6338 |
| Ninguno                  | 8.           | 38      | 95 | 148      | 79,56 | 0.0211 |
| Antecedentes Quirúrgicos | Codificación | GRUPOS  |    |          |       |        |
|                          |              | G1 n=40 | %  | G4 n=58  | %     | p      |
| Abdominal                | 3.1.         | 0       | 0  | 8        | 13,79 | 0.0195 |
| Pelviano                 | 3.3.         | 2       | 5  | 0        | 0     | 0.1641 |
| Cardiovascular           | 3.8.         | 2       | 5  | 0        | 0     | 0.1641 |
| RTU                      | 3.9.         | 2       | 5  | 0        | 0     | 0.1641 |
| Ninguno                  | 8.           | 38      | 95 | 50       | 86,2  | 0.1922 |

Tabla 42. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 43 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

| Antecedentes Quirúrgicos | Codificación | GRUPOS   |      |          |       |        |
|--------------------------|--------------|----------|------|----------|-------|--------|
|                          |              | G2 n=384 | %    | G3 n=186 | %     | p      |
| Abdominal                | 3.1.         | 32       | 8,33 | 22       | 11,82 | 0.2218 |
| Pelviano                 | 3.3.         | 26       | 6,77 | 10       | 5,37  | 0.5857 |
| Cardiovascular           | 3.8.         | 4        | 1,04 | 0        | 0     | 0.3091 |
| RTU                      | 3.9.         | 10       | 2,6  | 6        | 3,22  | 0.7875 |
| Ninguno                  | 8.           | 336      | 87,5 | 148      | 79,56 | 0.0174 |
| Antecedentes Quirúrgicos | Codificación | GRUPOS   |      |          |       |        |
|                          |              | G2 n=384 | %    | G4 n=58  | %     | p      |
| Abdominal                | 3.1.         | 32       | 8,33 | 8        | 13,79 | 0.2151 |

|                |      |     |      |    |      |        |
|----------------|------|-----|------|----|------|--------|
| Pelviano       | 3.3. | 26  | 6,77 | 0  | 0    | 0.0355 |
| Cardiovascular | 3.8. | 4   | 1,04 | 0  | 0    | 1.0000 |
| RTU            | 3.9. | 10  | 2,6  | 0  | 0    | 0.3726 |
| Ninguno        | 8.   | 336 | 87,5 | 50 | 86,2 | 0.8320 |

Tabla 43. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 44 muestra la comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

| Antecedentes Quirúrgicos | Codificación | GRUPOS   |       |         |       | p      |
|--------------------------|--------------|----------|-------|---------|-------|--------|
|                          |              | G3 n=186 | %     | G4 n=58 | %     |        |
| Abdominal                | 3.1.         | 22       | 11,82 | 8       | 13,79 | 0.6535 |
| Pelviano                 | 3.3.         | 10       | 5,37  | 0       | 0     | 0.1230 |
| Cardiovascular           | 3.8.         | 0        | 0     | 0       | 0     | 1.0000 |
| RTU                      | 3.9.         | 6        | 3,22  | 0       | 0     | 0.3404 |
| Ninguno                  | 8.           | 148      | 79,56 | 50      | 86,2  | 0.3370 |

Tabla 44. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre G3y G4.

La figura 66 muestra la distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

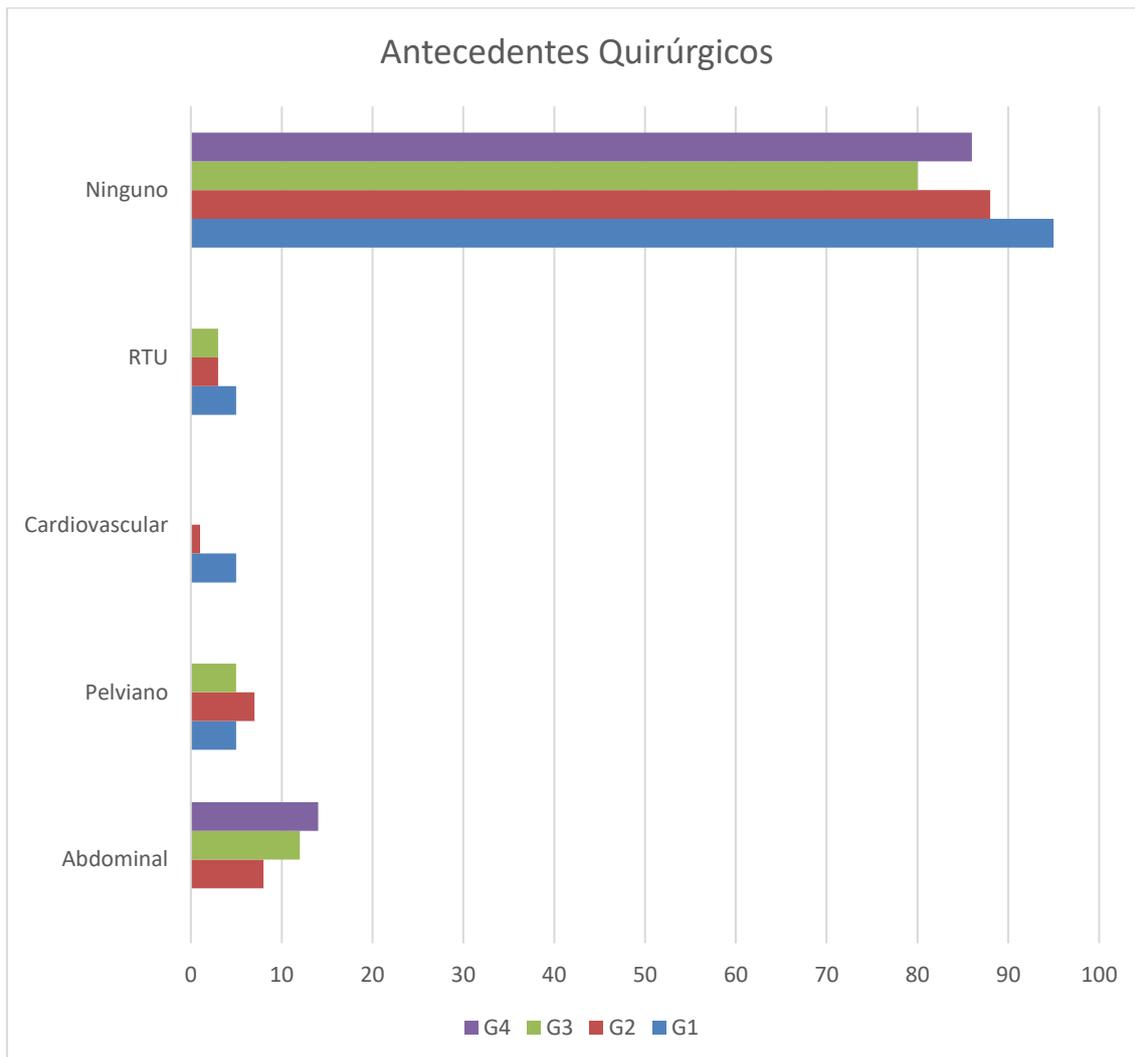


Figura 66. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

## 11.Tratamientos concomitantes.

### 11.01. Tratamientos concomitantes en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 45 muestra la distribución de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| Tratamientos<br>Concomitantes      | Codificación | GRUPOS  |          |          |         |       |
|------------------------------------|--------------|---------|----------|----------|---------|-------|
|                                    |              | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 | Total |
| Diabetes                           | 4.1.         |         |          |          |         |       |
| Metformina                         | 4.1.1.       | 0       | 6        | 6        | 0       | 12    |
| Insulina                           | 4.1.2.       | 0       | 2        | 0        | 0       | 2     |
| Hipolipemiente                     | 4.4.         | 2       | 4        | 6        | 0       | 12    |
| HTA                                | 4.5.         |         |          |          |         |       |
| ARA 2                              | 4.5.1.       | 0       | 4        | 6        | 0       | 10    |
| Diurético                          | 4.5.2.       | 0       | 6        | 8        | 4       | 18    |
| IECA                               | 4.5.3.       | 2       | 12       | 14       | 0       | 28    |
| Betabloqueante                     | 4.5.4.       | 2       | 12       | 4        | 4       | 22    |
| Calcioantagonista                  | 4.5.5.       | 2       | 4        | 4        | 2       | 12    |
| Protector gástrico                 | 4.7.         |         |          |          |         |       |
| Omeprazol                          | 4.7.2.       | 2       | 12       | 10       | 2       | 26    |
| Ácido acetil salicílico            | 4.18.        | 2       | 4        | 4        | 0       | 10    |
| Enoxaparina<br>sódica/Acenocumarol | 4.19.        | 4       | 10       | 8        | 2       | 24    |
| Ninguno                            | 8.           | 38      | 334      | 144      | 50      | 566   |

Tabla 45. Distribución de los Tratamientos concomitantes en el grupo general.

La tabla 46 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| Tratamientos<br>Concomitantes      | Codificación | GRUPOS  |    |             |       |        |
|------------------------------------|--------------|---------|----|-------------|-------|--------|
|                                    |              | G1 n=40 | %  | G2<br>n=384 | %     | p      |
| Diabetes                           | 4.1.         |         |    |             |       |        |
| Metformina                         | 4.1.1.       | 0       | 0  | 6           | 1,56  | 1.0000 |
| Insulina                           | 4.1.2.       | 0       | 0  | 2           | 0,52  | 1.0000 |
| Hipolipemiente                     | 4.4.         | 2       | 5  | 4           | 1     | 0.1021 |
| HTA                                | 4.5.         |         |    |             |       |        |
| ARA 2                              | 4.5.1.       | 0       | 0  | 4           | 1     | 1.0000 |
| Diurético                          | 4.5.2.       | 0       | 0  | 6           | 1,56  | 1.0000 |
| IECA                               | 4.5.3.       | 2       | 5  | 12          | 3,12  | 0.6315 |
| Betabloqueante                     | 4.5.4.       | 2       | 5  | 12          | 3,12  | 0.6315 |
| Calcioantagonista                  | 4.5.5.       | 2       | 5  | 4           | 1     | 0.1021 |
| Protector gástrico                 | 4.7.         |         |    |             |       |        |
| Omeprazol                          | 4.7.2.       | 2       | 5  | 12          | 3,12  | 0.6315 |
| Ácido acetil salicílico            | 4.18.        | 2       | 5  | 4           | 1     | 0.1021 |
| Enoxaparina<br>sódica/Acenocumarol | 4.19.        | 4       | 10 | 10          | 2,6   | 0.0340 |
| Ninguno                            | 8.           | 38      | 95 | 334         | 86,97 | 0.0144 |
|                                    |              |         |    |             |       |        |
| Tratamientos<br>Concomitantes      | Codificación | GRUPOS  |    |             |       |        |
|                                    |              | G1 n=40 | %  | G3<br>n=186 | %     | p      |
| Diabetes                           | 4.1.         |         |    |             |       |        |
| Metformina                         | 4.1.1.       | 0       | 0  | 6           | 3,22  | 0.5939 |
| Insulina                           | 4.1.2.       | 0       | 0  | 0           | 0     | 1.0000 |

|                                    |              |         |    |         |       |        |
|------------------------------------|--------------|---------|----|---------|-------|--------|
| Hipolipemiante                     | 4.4.         | 2       | 5  | 6       | 3,22  | 0.6338 |
| HTA                                | 4.5.         |         |    |         |       |        |
| ARA 2                              | 4.5.1.       | 0       | 0  | 6       | 3,22  | 0.5939 |
| Diurético                          | 4.5.2.       | 0       | 0  | 8       | 4,3   | 0.3562 |
| IECA                               | 4.5.3.       | 2       | 5  | 14      | 7,52  | 0.7437 |
| Betabloqueante                     | 4.5.4.       | 2       | 5  | 4       | 2,15  | 0.2876 |
| Calcioantagonista                  | 4.5.5.       | 2       | 5  | 4       | 2,15  | 0.2876 |
| Protector gástrico                 | 4.7.         |         |    |         |       |        |
| Omeprazol                          | 4.7.2.       | 2       | 5  | 10      | 5,37  | 0.3151 |
| Ácido acetil salicílico            | 4.18.        | 2       | 5  | 4       | 2,15  | 0.2876 |
| Enoxaparina<br>sódica/Acenocumarol | 4.19.        | 4       | 10 | 8       | 4,3   | 0.2330 |
| Ninguno                            | 8.           | 38      | 95 | 144     | 77,41 | 0.0082 |
|                                    |              |         |    |         |       |        |
| Tratamientos<br>Concomitantes      | Codificación | GRUPOS  |    |         |       |        |
|                                    |              | G1 n=40 | %  | G4 n=58 | %     | p      |
| Diabetes                           | 4.1.         |         |    |         |       |        |
| Metformina                         | 4.1.1.       | 0       | 0  | 0       | 0     | 1.0000 |
| Insulina                           | 4.1.2.       | 0       | 0  | 0       | 0     | 1.0000 |
| Hipolipemiante                     | 4.4.         | 2       | 5  | 0       | 0     | 0.1641 |
| HTA                                | 4.5.         |         |    |         |       |        |
| ARA 2                              | 4.5.1.       | 0       | 0  | 0       | 0     | 1.0000 |
| Diurético                          | 4.5.2.       | 0       | 0  | 4       | 6,89  | 0.1428 |
| IECA                               | 4.5.3.       | 2       | 5  | 0       | 0     | 0.1641 |
| Betabloqueante                     | 4.5.4.       | 2       | 5  | 4       | 6,89  | 1.0000 |
| Calcioantagonista                  | 4.5.5.       | 2       | 5  | 2       | 3,44  | 1.0000 |
| Protector gástrico                 | 4.7.         |         |    |         |       |        |

|                                    |        |    |    |    |      |        |
|------------------------------------|--------|----|----|----|------|--------|
| Omeprazol                          | 4.7.2. | 2  | 5  | 2  | 3,44 | 1.0000 |
| Ácido acetil salicílico            | 4.18.  | 2  | 5  | 0  | 0    | 0.1641 |
| Enoxaparina<br>sódica/Acenocumarol | 4.19.  | 4  | 10 | 2  | 3,44 | 0.2219 |
| Ninguno                            | 8.     | 38 | 95 | 50 | 86,2 | 0.1922 |

Tabla 46. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 47 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

| Tratamientos<br>Concomitantes      | Codificación | GRUPOS      |       |             |       | p      |
|------------------------------------|--------------|-------------|-------|-------------|-------|--------|
|                                    |              | G2<br>n=384 | %     | G3<br>n=186 | %     |        |
| Diabetes                           | 4.1.         |             |       |             |       |        |
| Metformina                         | 4.1.1.       | 6           | 1,56  | 6           | 3,22  | 0.2192 |
| Insulina                           | 4.1.2.       | 2           | 0,52  | 0           | 0     | 1.0000 |
| Hipolipemiente                     | 4.4.         | 4           | 1     | 6           | 3,22  | 0.0864 |
| HTA                                | 4.5.         |             |       |             |       |        |
| ARA 2                              | 4.5.1.       | 4           | 1     | 6           | 3,22  | 0.0864 |
| Diurético                          | 4.5.2.       | 6           | 1,56  | 8           | 4,3   | 0.0784 |
| IECA                               | 4.5.3.       | 12          | 3,12  | 14          | 7,52  | 0.0299 |
| Betabloqueante                     | 4.5.4.       | 12          | 3,12  | 4           | 2,15  | 0.5989 |
| Calcioantagonista                  | 4.5.5.       | 4           | 1     | 4           | 2,15  | 0.4481 |
| Protector gástrico                 | 4.7.         |             |       |             |       |        |
| Omeprazol                          | 4.7.2.       | 12          | 3,12  | 10          | 5,37  | 0.2451 |
| Ácido acetil salicílico            | 4.18.        | 4           | 1     | 4           | 2,15  | 0.4481 |
| Enoxaparina<br>sódica/Acenocumarol | 4.19.        | 10          | 2,6   | 8           | 4,3   | 0.3100 |
| Ninguno                            | 8.           | 334         | 86,97 | 144         | 77,41 | 0.0050 |
|                                    |              |             |       |             |       |        |

| Tratamientos Concomitantes         | Codificación | GRUPOS      |       |         |      |        |
|------------------------------------|--------------|-------------|-------|---------|------|--------|
|                                    |              | G2<br>n=384 | %     | G4 n=58 | %    | p      |
| Diabetes                           | 4.1.         |             |       |         |      |        |
| Metformina                         | 4.1.1.       | 6           | 1,56  | 0       | 0    | 1.0000 |
| Insulina                           | 4.1.2.       | 2           | 0,52  | 0       | 0    | 1.0000 |
| Hipolipemiente                     | 4.4.         | 4           | 1     | 0       | 0    | 1.0000 |
| HTA                                | 4.5.         |             |       |         |      |        |
| ARA 2                              | 4.5.1.       | 4           | 1     | 0       | 0    | 1.0000 |
| Diurético                          | 4.5.2.       | 6           | 1,56  | 4       | 6,89 | 0.0306 |
| IECA                               | 4.5.3.       | 12          | 3,12  | 0       | 0    | 0.3802 |
| Betabloqueante                     | 4.5.4.       | 12          | 3,12  | 4       | 6,89 | 0.5989 |
| Calcioantagonista                  | 4.5.5.       | 4           | 1     | 2       | 3,44 | 0.1795 |
| Protector gástrico                 | 4.7.         |             |       |         |      |        |
| Omeprazol                          | 4.7.2.       | 12          | 3,12  | 2       | 3,44 | 0.6989 |
| Ácido acetil salicílico            | 4.18.        | 4           | 1     | 0       | 0    | 1.0000 |
| Enoxaparina<br>sódica/Acenocumarol | 4.19.        | 10          | 2,6   | 2       | 3,44 | 0.6628 |
| Ninguno                            | 8.           | 334         | 86,97 | 50      | 86,2 | 0.8360 |

Tabla 47. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 48 muestra la comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

| Tratamientos Concomitantes | Codificación | GRUPOS   |      |         |   |        |
|----------------------------|--------------|----------|------|---------|---|--------|
|                            |              | G3 n=186 | %    | G4 n=58 | % | P      |
| Diabetes                   | 4.1.         |          |      |         |   |        |
| Metformina                 | 4.1.1.       | 6        | 3,22 | 0       | 0 | 0.3404 |
| Insulina                   | 4.1.2.       | 0        | 0    | 0       | 0 | 1.0000 |

|                                    |        |     |       |    |      |        |
|------------------------------------|--------|-----|-------|----|------|--------|
| Hipolipemiente                     | 4.4.   | 6   | 3,22  | 0  | 0    | 0.3404 |
| HTA                                | 4.5.   |     |       |    |      |        |
| ARA 2                              | 4.5.1. | 6   | 3,22  | 0  | 0    | 0.3404 |
| Diurético                          | 4.5.2. | 8   | 4,3   | 4  | 6,89 | 0.4866 |
| IECA                               | 4.5.3. | 14  | 7,52  | 0  | 0    | 0.0454 |
| Betabloqueante                     | 4.5.4. | 4   | 2,15  | 4  | 6,89 | 0.0125 |
| Calcioantagonista                  | 4.5.5. | 4   | 2,15  | 2  | 3,44 | 0.1795 |
| Protector gástrico                 | 4.7.   |     |       |    |      |        |
| Omeprazol                          | 4.7.2. | 10  | 5,37  | 2  | 3,44 | 0.7365 |
| Ácido acetil salicílico            | 4.18.  | 4   | 2,15  | 0  | 0    | 0.5752 |
| Enoxaparina<br>sódica/Acenocumarol | 4.19.  | 8   | 4,3   | 2  | 3,44 | 1.0000 |
| Ninguno                            | 8.     | 144 | 77,41 | 50 | 86,2 | 0.1922 |

Tabla 48. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre G3y G4.

La figura 67 muestra la distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

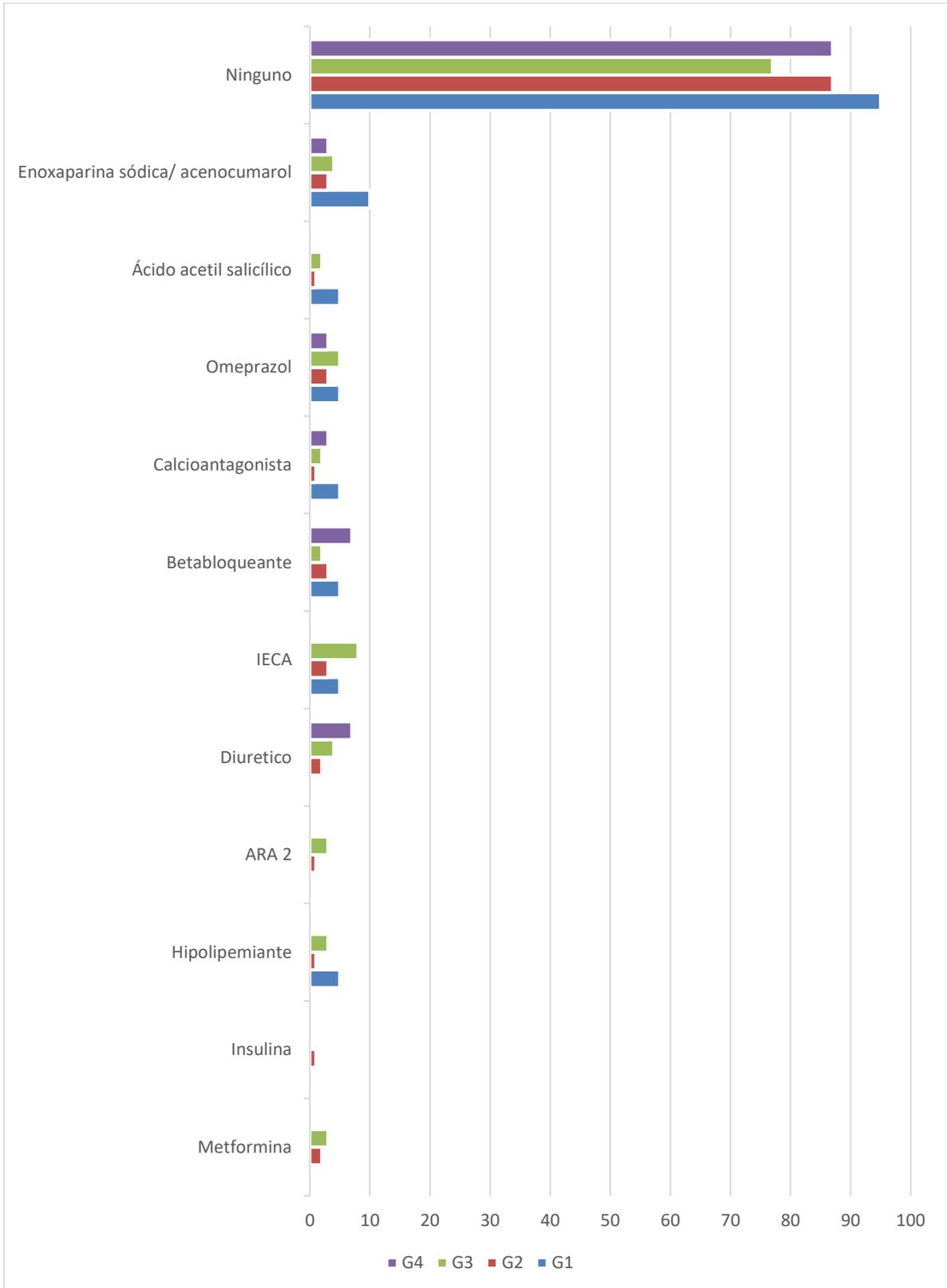


Figura 67. Distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

## 12.Evolución oncológica.

12.01. Evolución oncológica en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 49 muestra la distribución de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| Evolución oncológica        | Grupos  |          |          |         |       |
|-----------------------------|---------|----------|----------|---------|-------|
|                             | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 | Total |
| NO RECIDIVA NI METASTASIS=1 | 36      | 348      | 72       | 26      | 482   |
| RECIDIVA LOCAL=2            | 0       | 2        | 60       | 0       | 62    |
| MTX ÓSEAS=3                 | 2       | 6        | 26       | 0       | 34    |
| METASTASIS NO ÓSEAS=4       | 2       | 20       | 28       | 32      | 82    |

Tabla 49. Distribución de la Evolución oncológica en el grupo general.

La tabla 50 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| Evolución oncológica        | Grupos  |    |          |       |        |
|-----------------------------|---------|----|----------|-------|--------|
|                             | G1 n=40 | %  | G2 n=384 | %     | p      |
| NO RECIDIVA NI METASTASIS=1 | 36      | 90 | 348      | 90,62 | 0.7812 |
| RECIDIVA LOCAL=2            | 0       | 0  | 2        | 0,52  | 1.0000 |
| MTX ÓSEAS=3                 | 2       | 5  | 6        | 1,56  | 0.1690 |

|                       |                |         |    |          |       |        |
|-----------------------|----------------|---------|----|----------|-------|--------|
| METASTASIS<br>ÓSEAS=4 | NO             | 2       | 5  | 20       | 5,2   | 1.0000 |
| Evolución oncológica  |                | Grupos  |    |          |       |        |
|                       |                | G1 n=40 | %  | G3 n=186 | %     | p      |
| NO<br>METASTASIS=1    | RECIDIVA<br>NI | 36      | 90 | 72       | 38,7  | 0.0001 |
| RECIDIVA LOCAL=2      |                | 0       | 0  | 60       | 32,25 | 0.0001 |
| MTX ÓSEAS=3           |                | 2       | 5  | 26       | 13,97 | 0.1832 |
| METASTASIS<br>ÓSEAS=4 | NO             | 2       | 5  | 28       | 15,05 | 0.1220 |
| Evolución oncológica  |                | Grupos  |    |          |       |        |
|                       |                | G1 n=40 | %  | G4 n=58  | %     | p      |
| NO<br>METASTASIS=1    | RECIDIVA<br>NI | 36      | 90 | 26       | 44,82 | 0.0001 |
| RECIDIVA LOCAL=2      |                | 0       | 0  | 0        | 0     | 1.0000 |
| MTX ÓSEAS=3           |                | 2       | 5  | 0        | 0     | 0.1641 |
| METASTASIS<br>ÓSEAS=4 | NO             | 2       | 5  | 32       | 55,17 | 0.0001 |

Tabla 50. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 51 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

|                      |  |          |   |          |   |   |
|----------------------|--|----------|---|----------|---|---|
| Evolución oncológica |  | Grupos   |   |          |   |   |
|                      |  | G2 n=384 | % | G3 n=186 | % | p |

|                                |          |       |         |       |        |
|--------------------------------|----------|-------|---------|-------|--------|
| NO RECIDIVA NI<br>METASTASIS=1 | 348      | 90,62 | 72      | 38,7  | 0.0001 |
| RECIDIVA LOCAL=2               | 2        | 0,52  | 60      | 32,25 | 0.0001 |
| MTX ÓSEAS=3                    | 6        | 1,56  | 26      | 13,97 | 0.0001 |
| METASTASIS NO<br>ÓSEAS=4       | 20       | 5,2   | 28      | 15,05 | 0.0002 |
| Evolución oncológica           |          |       |         |       |        |
|                                | Grupos   |       |         |       |        |
|                                | G2 n=384 | %     | G4 n=58 | %     | p      |
| NO RECIDIVA NI<br>METASTASIS=1 | 348      | 90,62 | 26      | 44,82 | 0.0001 |
| RECIDIVA LOCAL=2               | 2        | 0,52  | 0       | 0     | 1.0000 |
| MTX ÓSEAS=3                    | 6        | 1,56  | 0       | 0     | 1.0000 |
| METASTASIS NO<br>ÓSEAS=4       | 20       | 5,2   | 32      | 55,17 | 0.0001 |

Tabla 51. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 52 muestra la comparación de la Evolución oncológica y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

|                                |          |       |         |       |        |
|--------------------------------|----------|-------|---------|-------|--------|
| Evolución oncológica           |          |       |         |       |        |
|                                | Grupos   |       |         |       |        |
|                                | G3 n=186 | %     | G4 n=58 | %     | p      |
| NO RECIDIVA NI<br>METASTASIS=1 | 72       | 38,7  | 26      | 44,82 | 0.4446 |
| RECIDIVA LOCAL=2               | 60       | 32,25 | 0       | 0     | 0.0001 |
| MTX ÓSEAS=3                    | 26       | 13,97 | 0       | 0     | 0.0010 |
| METASTASIS NO<br>ÓSEAS=4       | 28       | 15,05 | 32      | 55,17 | 0.0001 |

Tabla 52. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre G3y G4.

La figura 68 muestra la distribución en porcentajes de la evolución oncológica en los grupos G1, G2, G3 y G4.

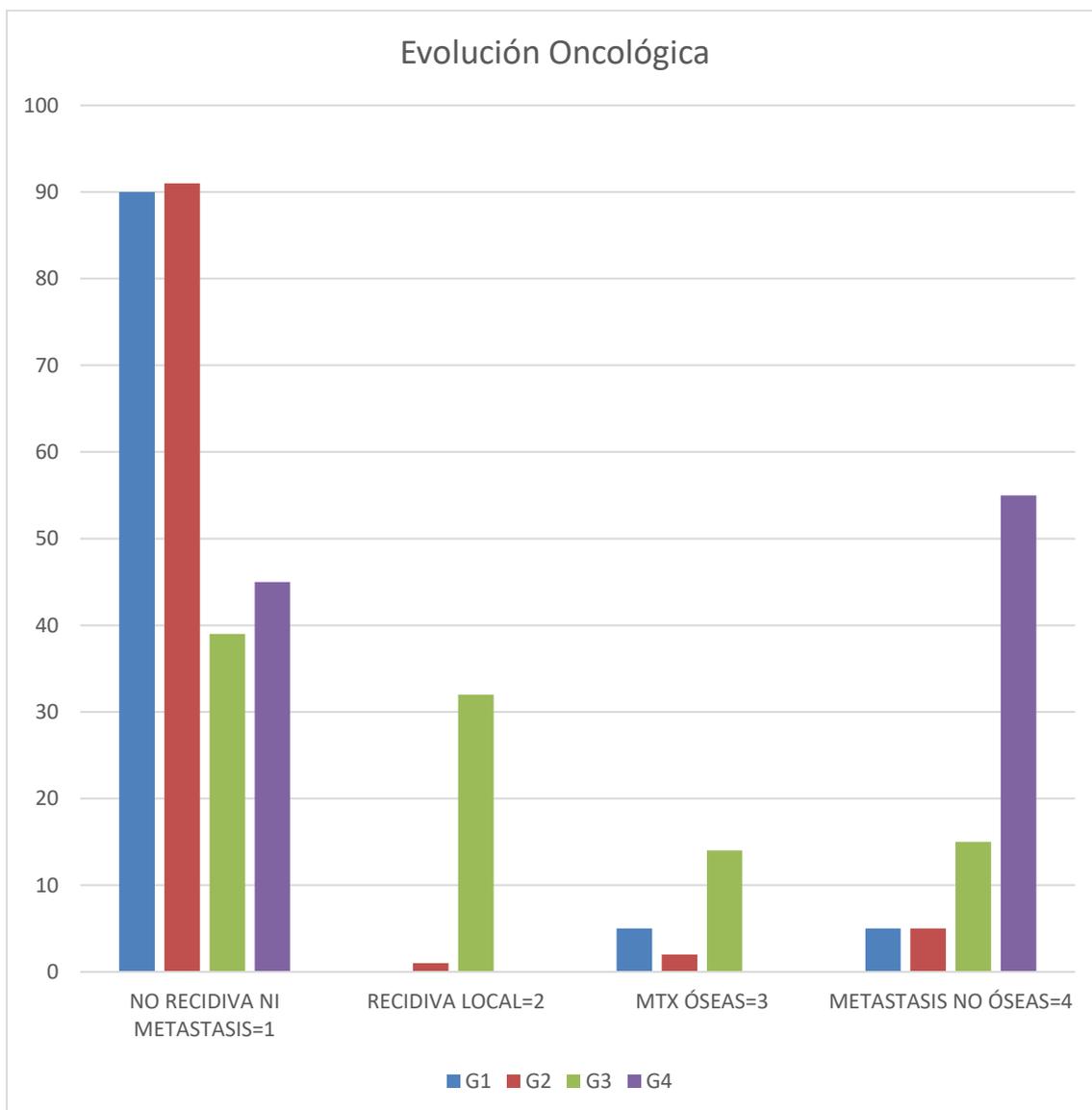


Figura 68. Distribución en porcentajes de la evolución oncológica en los grupos G1, G2, G3 y G4.

### 13. Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía.

13.01. Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 53 muestra la distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| Tratamiento postnefrectomia   | Grupos     |             |             |            |       |
|---|------------|-------------|-------------|------------|-------|
|   | G1<br>n=40 | G2<br>n=384 | G3<br>n=186 | G4<br>n=58 | Total |
| Everolimus: codificación=1  | 24         | 252         | 108         | 22         | 406   |
| INTERFERON (IFN) (ROFERON®:<br>interferón alfa-2 <sup>a</sup> ): codificación=2 | 10         | 86          | 20          | 36         | 152   |
| Pazopanib: codificación=3   | 6          | 20          | 0           | 0          | 26    |
| Sunitinib (Sutent®): codificación=4   | 0          | 24          | 58          | 0          | 82    |
| VINBLASTINA: codificación=5   | 0          | 36          | 18          | 36         | 90    |

Tabla 53. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo general.

La tabla 54 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| Tratamiento postnefrectomia                                     | Grupos  |    |             |       |        |
|---|---------|----|-------------|-------|--------|
|   | G1 n=40 | %  | G2<br>n=384 | %     | p      |
| Everolimus: codificación=1                                      | 24      | 60 | 252         | 65,62 | 0.4892 |
| INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2ª): codificación=2 | 10      | 25 | 86          | 22,39 | 0.6938 |
| Pazopanib: codificación=3                                       | 6       | 15 | 20          | 5,2   | 0.0266 |
| Sunitinib (Sutent®): codificación=4                             | 0       | 0  | 24          | 6,25  | 0.1504 |
| VINBLASTINA: codificación=5                                     | 0       | 0  | 36          | 9,37  | 0.0368 |
|   |         |    |             |       |        |
| Tratamiento postnefrectomia                                     | Grupos  |    |             |       |        |
|   | G1 n=40 | %  | G3<br>n=186 | %     | p      |
| Everolimus: codificación=1                                      | 24      | 60 | 108         | 58,06 | 0.8613 |
| INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2ª): codificación=2 | 10      | 25 | 20          | 10,75 | 0.0361 |
| Pazopanib: codificación=3                                       | 6       | 15 | 0           | 0     | 0.0001 |
| Sunitinib (Sutent®): codificación=4                             | 0       | 0  | 58          | 31,18 | 0.0001 |
| VINBLASTINA: codificación=5                                     | 0       | 0  | 18          | 9,67  | 0.0485 |
|   |         |    |             |       |        |
| Tratamiento postnefrectomia                                     | Grupos  |    |             |       |        |
|   | G1 n=40 | %  | G4 n=58     | %     | p      |
| Everolimus: codificación=1                                      | 24      | 60 | 22          | 37,93 | 0.0402 |
| INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2ª): codificación=2 | 10      | 25 | 36          | 62,06 | 0.0004 |
| Pazopanib: codificación=3                                       | 6       | 15 | 0           | 0     | 0.0036 |
| Sunitinib (Sutent®): codificación=4                             | 0       | 0  | 0           | 0     | 1.0000 |
| VINBLASTINA: codificación=5                                     | 0       | 0  | 36          | 62,06 | 0.0001 |

Tabla 54. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 55 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

| Tratamiento postnefrectomia  | Grupos      |       | G3  | %     | p      |
|--|-------------|-------|-----|-------|--------|
|  | G2<br>n=384 | %     |     |       |        |
| Everolimus: codificación=1   | 252         | 65,62 | 108 | 58,06 | 0.0954 |
| INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 <sup>a</sup> ): codificación=2 | 86          | 22,39 | 20  | 10,75 | 0.0008 |
| Pazopanib: codificación=3  | 20          | 5,2   | 0   | 0     | 0.0004 |
| Sunitinib (Sutent®): codificación=4  | 24          | 6,25  | 58  | 31,18 | 0.0001 |
| VINBLASTINA: codificación=5  | 36          | 9,37  | 18  | 9,67  | 0.8801 |
|  |             |       |     |       |        |
| Tratamiento postnefrectomia  | Grupos      |       | G4  | %     | p      |
|  | G2<br>n=384 | %     |     |       |        |
| Everolimus: codificación=1   | 252         | 65,62 | 22  | 37,93 | 0.0001 |
| INTERFERON (IFN) (ROFERON®: interferón alfa-2 <sup>a</sup> ): codificación=2 | 86          | 22,39 | 36  | 62,06 | 0.0001 |
| Pazopanib: codificación=3  | 20          | 5,2   | 0   | 0     | 0.0910 |
| Sunitinib (Sutent®): codificación=4  | 24          | 6,25  | 0   | 0     | 0.0575 |
| VINBLASTINA: codificación=5  | 36          | 9,37  | 36  | 62,06 | 0.0001 |

Tabla 55. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 56 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

| Tratamiento postnefrectomia   | Grupos      |       | G4<br>n=58 | %     | p      |
|---|-------------|-------|------------|-------|--------|
|   | G3<br>n=186 | %     |            |       |        |
| Everolimus: codificación=1  | 108         | 58,06 | 22         | 37,93 | 0.0101 |
| INTERFERON (IFN) (ROFERON®:<br>interferón alfa-2 <sup>a</sup> ): codificación=2 | 20          | 10,75 | 36         | 62,06 | 0.0001 |
| Pazopanib: codificación=3   | 0           | 0     | 0          | 0     | 1.0000 |
| Sunitinib (Sutent®): codificación=4   | 58          | 31,18 | 0          | 0     | 0.0001 |
| VINBLASTINA: codificación=5   | 18          | 9,67  | 36         | 62,06 | 0.0001 |

Tabla 56. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre G3y G4.

La figura 69 muestra la distribución de porcentajes del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en los grupos G1, G2, G3 y G4.

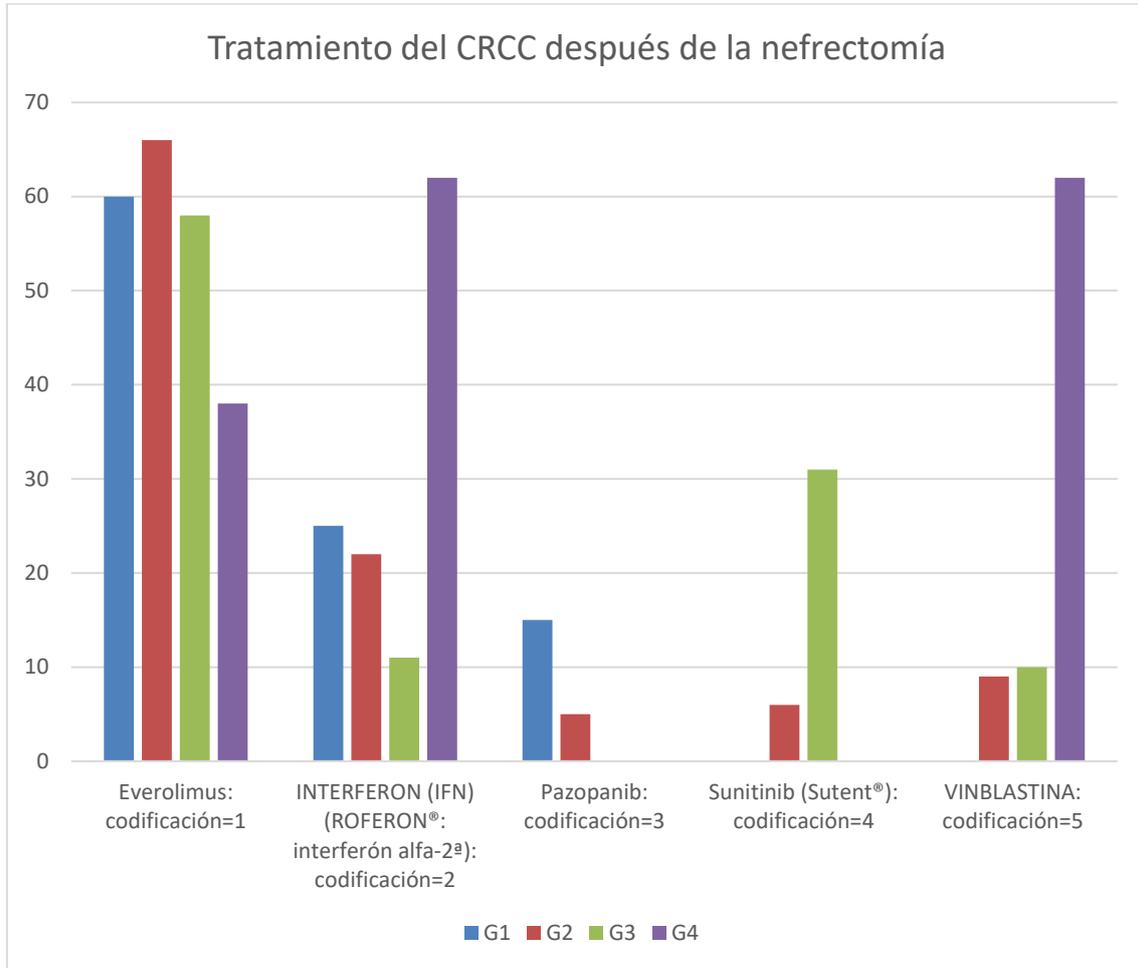


Figura 69. Distribución de porcentajes del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en los grupos G1, G2, G3 y G4.

La tabla 57 muestra la distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del grupo G1.

| Tto coadyuvante   | VIVO<br>=1 | MUERTO<br>=2 | NO<br>PROGRESION | RECIDIVA<br>LOCA<br>/METASTASIS<br>OSEA | Total |
|---|------------|--------------|------------------|---|-------|
| Ninguno<br>codificacion=1   | 30         | 2            | 30               | 2                                       | 64    |
| Everolimus:<br>codificación=2   | 2          | 0            | 2                | 0                                       | 4     |
| INTERFERON<br>(IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-<br>2ª):<br>codificación=3 | 0          | 0            | 0                | 0                                       | 0     |
| Pazopanib:<br>codificación=4  | 3          | 0            | 3                | 0                                       | 6     |
| Sunitinib<br>(Sutent®):<br>codificación=5                                       | 3          | 0            | 3                | 0                                       | 6     |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6  | 0          | 0            | 0                | 0                                       | 0     |
| Radioterapia=7  | 0          | 0            | 0                | 0                                       | 0     |

Tabla 57. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo G1.

La tabla 58 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

| Tto coadyuvante   | VIVO =1          |       | MUERTO =2                               |     | P      |
|---|------------------|-------|---|-----|--------|
|   | N=38             | %     | N=2                                     | %   |        |
| Ninguno codificacion=1  | 30               | 78,94 | 2                                       | 100 | 0.0001 |
| Everolimus: codificación=2  | 2                | 5,26  | 0                                       | 0   | 0.3333 |
| INTERFERON (IFN)<br>(ROFERON®: interferón<br>alfa-2ª): codificación=3 | 0                | 0     | 0                                       | 0   | 1.0000 |
| Pazopanib: codificación=4   | 3                | 7,89  | 0                                       | 0   | 0.1000 |
| Sunitinib (Sutent®):<br>codificación=5                                | 3                | 7,89  | 0                                       | 0   | 0.1000 |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6  | 0                | 0     | 0                                       | 0   | 1.0000 |
| Radioterapia=7  | 0                | 0     | 0                                       | 0   | 1.0000 |
|   |                  |       |   |     |        |
| Tto coadyuvante   | NO<br>PROGRESION |       | RECIDIVA<br>LOCA<br>/METASTASIS<br>OSEA |     | P      |
|   | N=               | %     | n                                       | %   |        |
| Ninguno codificacion=1  | 30               | 78,94 | 2                                       | 100 | 0.0001 |
| Everolimus: codificación=2  | 2                | 5,26  | 0                                       | 0   | 0.3333 |
| INTERFERON (IFN)<br>(ROFERON®: interferón<br>alfa-2ª): codificación=3 | 0                | 0     | 0                                       | 0   | 1.0000 |
| Pazopanib: codificación=4   | 3                | 7,89  | 0                                       | 0   | 0.1000 |
| Sunitinib (Sutent®):<br>codificación=5                                | 3                | 7,89  | 0                                       | 0   | 0.1000 |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6  | 0                | 0     | 0                                       | 0   | 1.0000 |
| Radioterapia=7  | 0                | 0     | 0                                       | 0   | 1.0000 |

Tabla 58. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

La tabla 59 muestra la distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del grupo G2.

| Tto coadyuvante  | VIVO<br>=1 | MUERTO<br>=2 | NO<br>PROGRESION | RECIDIVA<br>LOCA<br>/METASTASIS<br>OSEA | Total |
|--|------------|--------------|------------------|---|-------|
| Ninguno<br>codificación=1  | 267        | 57           | 302              | 22                                      | 648   |
| Everolimus:<br>codificación=2  | 2          | 2            | 4                | 0                                       | 8     |
| INTERFERON<br>(IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-<br>2 <sup>a</sup> ):<br>codificación=3 | 0          | 16           | 16               | 0                                       | 32    |
| Pazopanib:<br>codificación=4   | 2          | 0            | 2                | 0                                       | 4     |
| Sunitinib<br>(Sutent®):<br>codificación=5  | 12         | 8            | 16               | 4                                       | 40    |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6   | 0          | 18           | 18               | 0                                       | 36    |
| Radioterapia=7   | 18         | 10           | 18               | 10                                      | 56    |

Tabla 59. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo G2.

La tabla 60 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

| Tto coadyuvante  | VIVO =1          |       | MUERTO =2                               |       | P      |
|--|------------------|-------|---|-------|--------|
|  | n                | %     | n                                       | %     |        |
| Ninguno codificacion=1   | 267              | 82,40 | 57                                      | 17,59 | 0.0001 |
| Everolimus:<br>codificación=2  | 2                | 50    | 2                                       | 50    | 1.0000 |
| INTERFERON (IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-2ª):<br>codificación=3 | 0                | 0     | 16                                      | 100   | 0.0001 |
| Pazopanib:<br>codificación=4   | 2                | 100   | 0                                       | 0     | 0.3333 |
| Sunitinib (Sutent®):<br>codificación=5                                   | 12               | 60    | 8                                       | 40    | 0.3431 |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6   | 0                | 0     | 18                                      | 100   | 0.0001 |
| Radioterapia=7   | 18               | 64,28 | 10                                      | 35,71 | 0.0604 |
|  |                  |       |   |       |        |
| Tto coadyuvante  | NO<br>PROGRESION |       | RECIDIVA<br>LOCA<br>/METASTASIS<br>OSEA |       | P      |
|  | n                | %     | n                                       | %     |        |
| Ninguno codificacion=1   | 302              | 93,20 | 22                                      | 6,79  | 0.0001 |
| Everolimus:<br>codificación=2  | 4                | 100   | 0                                       | 0     | 0.0286 |
| INTERFERON (IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-2ª):<br>codificación=3 | 16               | 100   | 0                                       | 0     | 0.0001 |
| Pazopanib:<br>codificación=4   | 2                | 100   | 0                                       | 0     | 0.3333 |
| Sunitinib (Sutent®):<br>codificación=5                                   | 16               | 80    | 4                                       | 20    | 0.0004 |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6   | 18               | 100   | 0                                       | 0     | 0.0001 |
| Radioterapia=7   | 18               | 64,28 | 10                                      | 35,71 | 0.0604 |

Tabla 60. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

La tabla 61 muestra la distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del grupo G3.

| Tto coadyuvante  | VIVO<br>=1 | MUERTO<br>=2 | NO<br>PROGRESION | RECIDIVA<br>LOCA<br>/METASTASIS<br>OSEA | Total |
|--|------------|--------------|------------------|---|-------|
| Ninguno<br>codificación=1  | 62         | 48           | 38               | 72                                      | 220   |
| Everolimus:<br>codificación=2  | 4          | 0            | 4                | 0                                       | 8     |
| INTERFERON<br>(IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-<br>2 <sup>a</sup> ):<br>codificación=3 | 9          | 5            | 4                | 10                                      | 28    |
| Pazopanib:<br>codificación=4   | 4          | 0            | 4                | 0                                       | 8     |
| Sunitinib<br>(Sutent®):<br>codificación=5  | 7          | 7            | 6                | 8                                       | 28    |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6   | 0          | 0            | 0                | 0                                       | 0     |
| Radioterapia=7   | 19         | 23           | 22               | 20                                      | 84    |

Tabla 61. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo G3.

La tabla 62 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3.

| Tto coadyuvante  | VIVO =1          |       | MUERTO =2                               |       | P      |
|--|------------------|-------|---|-------|--------|
|  | n                | %     | n                                       | %     |        |
| Ninguno<br>codificacion=1  | 62               | 56,36 | 48                                      | 43,63 | 0.0794 |
| Everolimus:<br>codificación=2  | 4                | 100   | 0                                       | 0     | 0.0286 |
| INTERFERON<br>(IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-2 <sup>a</sup> ):<br>codificación=3 | 9                | 64,28 | 5                                       | 35,71 | 0.2568 |
| Pazopanib:<br>codificación=4   | 4                | 100   | 0                                       | 0     | 0.0286 |
| Sunitinib<br>(Sutent®):<br>codificación=5  | 7                | 50    | 7                                       | 50    | 1.0000 |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6   | 0                | 0     | 0                                       | 0     | 1.0000 |
| Radioterapia=7   | 19               | 45,23 | 23                                      | 54,76 | 0.5130 |
|  |                  |       |   |       |        |
| Tto coadyuvante  | NO<br>PROGRESION |       | RECIDIVA<br>LOCA<br>/METASTASIS<br>OSEA |       | P      |
|  | n                | %     | n                                       | %     |        |
| Ninguno<br>codificacion=1  | 38               | 34,54 | 72                                      | 65,45 | 0.0001 |
| Everolimus:<br>codificación=2  | 4                | 100   | 0                                       | 0     | 0.0286 |

|  |    |       |    |       |        |
|--|----|-------|----|-------|--------|
| INTERFERON<br>(IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-2 <sup>a</sup> ):<br>codificación=3 | 4  | 28,57 | 10 | 71,42 | 0.0570 |
| Pazopanib:<br>codificación=4   | 4  | 100   | 0  | 0     | 0.0286 |
| Sunitinib<br>(Sutent®):<br>codificación=5  | 6  | 42,85 | 8  | 57,14 |        |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6   | 0  | 0     | 0  | 0     | 1.0000 |
| Radioterapia=7   | 22 | 52,38 | 20 | 47,61 | 0.8274 |

Tabla 62. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3.

La tabla 63 muestra la distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones en el grupo de pacientes del grupo G4.

| Tto coadyuvante                                       | VIVO<br>=1 | MUERTO<br>=2 | NO<br>PROGRESION | RECIDIVA<br>LOCA<br>/METASTASIS<br>OSEA | Total |
|---|------------|--------------|------------------|---|-------|
| Ninguno<br>codificación=1                             | 23         | 10           | 19               | 14                                      | 66    |
| Everolimus:<br>codificación=2                         | 0          | 0            | 0                | 0                                       | 0     |
| INTERFERON<br>(IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa- | 2          | 2            | 0                | 4                                       | 8     |

|   |   |   |   |    |    |
|---|---|---|---|----|----|
| 2 <sup>a</sup> ):<br>codificación=3       |   |   |   |    |    |
| Pazopanib:<br>codificación=4              | 1 | 1 | 0 | 2  | 4  |
| Sunitinib<br>(Sutent®):<br>codificación=5 | 1 | 4 | 2 | 3  | 10 |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6            | 1 | 1 | 0 | 2  | 4  |
| Radioterapia=7                            | 8 | 9 | 7 | 10 | 34 |

Tabla 63. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo G4.

La tabla 64 muestra la comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G4.

| Tto coadyuvante  | VIVO =1 |       | MUERTO =2 |       | P      |
|--|---------|-------|-----------|-------|--------|
|  | n       | %     | n         | %     |        |
| Ninguno<br>codificación=1  | 23      | 69,69 | 10        | 30,30 | 0.0028 |
| Everolimus:<br>codificación=2  | 0       | 0     | 0         | 0     | 1.0000 |
| INTERFERON<br>(IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-2 <sup>a</sup> ):<br>codificación=3 | 2       | 50    | 2         | 50    | 1.0000 |
| Pazopanib:<br>codificación=4   | 1       | 50    | 1         | 50    | 1.0000 |

|  |                  |       |   |       |        |
|--|------------------|-------|---|-------|--------|
| Sunitinib<br>(Sutent®):<br>codificación=5  | 1                | 20    | 4                                       | 80    | 0.2063 |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6   | 1                | 50    | 1                                       | 50    | 1.0000 |
| Radioterapia=7   | 8                | 47,05 | 9                                       | 52,95 | 1.0000 |
|  |                  |       |   |       |        |
| Tto coadyuvante  | NO<br>PROGRESION |       | RECIDIVA<br>LOCA<br>/METASTASIS<br>OSEA |       | P      |
|  | n                | %     | n                                       | %     |        |
| Ninguno<br>codificacion=1  | 19               | 57,57 | 14                                      | 42,43 | 0.3248 |
| Everolimus:<br>codificación=2  | 0                | 0     | 0                                       | 0     | 1.0000 |
| INTERFERON<br>(IFN)<br>(ROFERON®:<br>interferón alfa-2 <sup>a</sup> ):<br>codificación=3 | 0                | 0     | 4                                       | 100   | 0.0286 |
| Pazopanib:<br>codificación=4   | 0                | 0     | 2                                       | 100   | 0.3333 |
| Sunitinib<br>(Sutent®):<br>codificación=5  | 2                | 40    | 3                                       | 60    | 1.0000 |
| VINBLASTINA:<br>codificación=6   | 0                | 0     | 2                                       | 100   | 0.3333 |
| Radioterapia=7   | 7                | 41,17 | 10                                      | 58,83 | 0.4935 |

Tabla 64. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G4.

#### 14.Mortalidad y supervivencia

El tiempo medio de seguimiento en la muestra general es de 137,71 meses, SD 44.80, mediana 120, rango 18-228.

##### 14.01.Mortalidad en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La tabla 65 muestra la distribución de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos.

| Mortalidad<br>cáncer<br>específica. | GRUPOS  |          |          |         |       |
|-------------------------------------|---------|----------|----------|---------|-------|
|                                     | G1 n=40 | G2 n=384 | G3 n=186 | G4 n=58 | Total |
| Vivo: 1                             | 36      | 294      | 108      | 34      | 472   |
| Muerto: 2                           | 4       | 90       | 78       | 24      | 196   |

Tabla 65. Distribución de la mortalidad en el grupo general.

La tabla 66 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

|                           |        |         |    |          |       |        |
|---------------------------|--------|---------|----|----------|-------|--------|
| Mortalidad<br>específica. | cáncer | GRUPOS  |    |          |       |        |
|                           |        | G1 n=40 | %  | G2 n=384 | %     | p      |
| Vivo: 1                   |        | 36      | 90 | 294      | 75,56 | 0.0696 |
| Muerto: 2                 |        | 4       | 10 | 90       | 23,43 | 0.0696 |
|                           |        |         |    |          |       |        |
| Mortalidad<br>específica. | cáncer | GRUPOS  |    |          |       |        |
|                           |        | G1 n=40 | %  | G3 n=186 | %     | p      |
| Vivo: 1                   |        | 36      | 90 | 108      | 58,06 | 0.0001 |
| Muerto: 2                 |        | 4       | 10 | 78       | 41,93 | 0.0001 |
|                           |        |         |    |          |       |        |
| Mortalidad<br>específica. | cáncer | GRUPOS  |    |          |       |        |
|                           |        | G1 n=40 | %  | G4 n=58  | %     | p      |
| Vivo: 1                   |        | 36      | 90 | 34       | 58,62 | 0.0006 |
| Muerto: 2                 |        | 4       | 10 | 24       | 41,37 | 0.0006 |

Tabla 66. Comparación de la mortalidad y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

La tabla 67 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

| Mortalidad<br>específica. cáncer | GRUPOS   |       |          |       |        |
|----------------------------------|----------|-------|----------|-------|--------|
|                                  | G2 n=384 | %     | G3 n=186 | %     | p      |
| Vivo: 1                          | 294      | 75,56 | 108      | 58,06 | 0.0001 |
| Muerto: 2                        | 90       | 23,43 | 78       | 41,93 | 0.0001 |
|                                  |          |       |          |       |        |
| Mortalidad<br>específica. cáncer | GRUPOS   |       |          |       |        |
|                                  | G2 N=    | %     | G4 N=    | %     | p      |
| Vivo: 1                          | 294      | 75,56 | 34       | 58,62 | 0.0058 |
| Muerto: 2                        | 90       | 23,43 | 24       | 41,37 | 0.0058 |

Tabla 67. Comparación de la mortalidad y condiciones entre G2 y G3, G4.

La tabla 68 muestra la comparación de la mortalidad y condiciones en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3 y G4.

| Mortalidad<br>específica. cáncer | GRUPOS   |       |         |       |        |
|----------------------------------|----------|-------|---------|-------|--------|
|                                  | G3 n=186 | %     | G4 n=58 | %     | p      |
| Vivo: 1                          | 108      | 58,06 | 34      | 58,62 | 1.0000 |
| Muerto: 2                        | 78       | 41,93 | 24      | 41,37 | 1.0000 |

Tabla 68. Comparación de la mortalidad y condiciones entre G3y G4.

#### 14.02.Supervivencia en el grupo general y subgrupos G1, G2, G3, G4.

La figura 69 muestra la supervivencia en G1 (muerto=0, vivo=1).

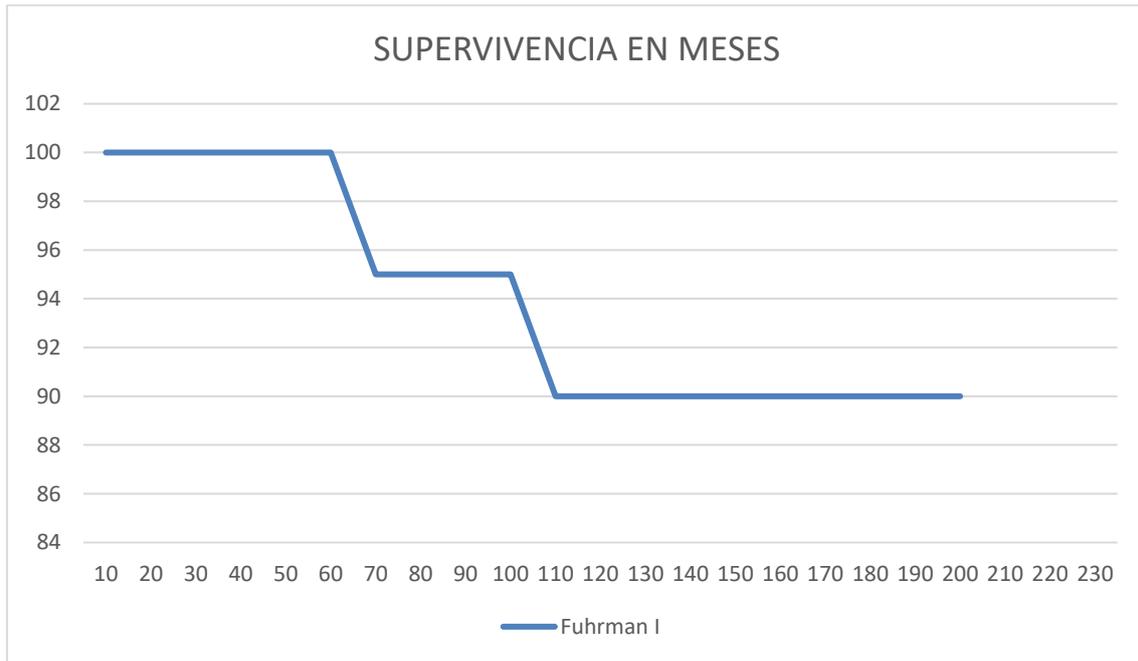


Figura 69.Supervivencia en G1 en meses (muerto=0, vivo=1).

La figura 70 muestra la supervivencia en G2 en meses (muerto=0, vivo=1).

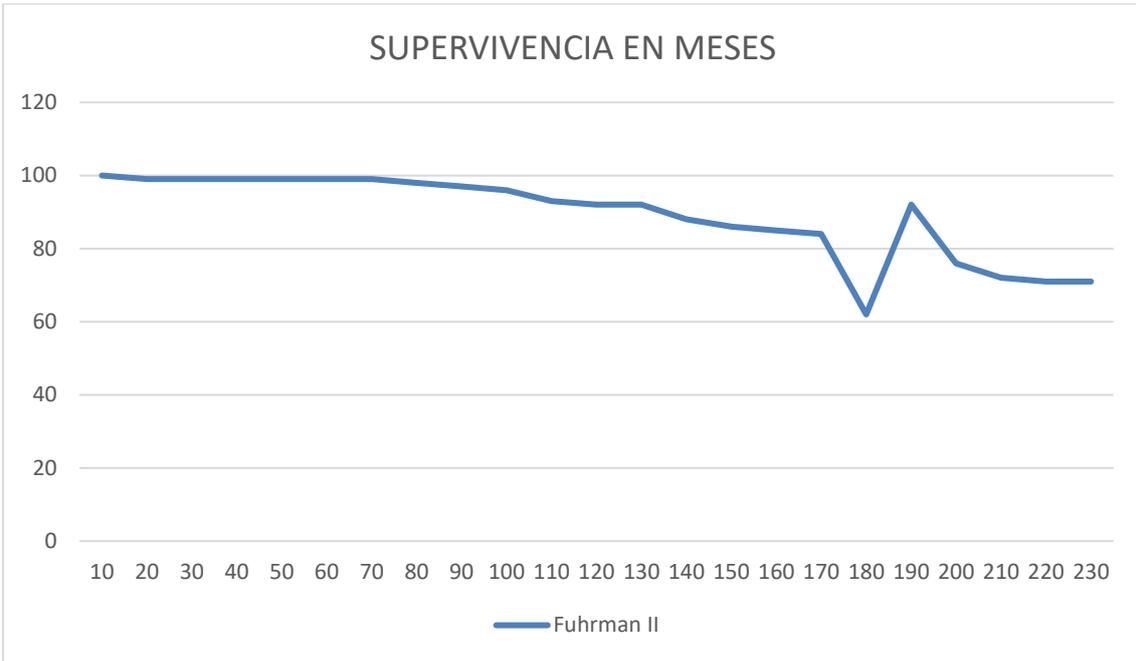


Figura 70. Supervivencia en G2 en meses (muerto=0, vivo=1).

La figura 71 muestra la supervivencia en G3 en meses (muerto=0, vivo=1).

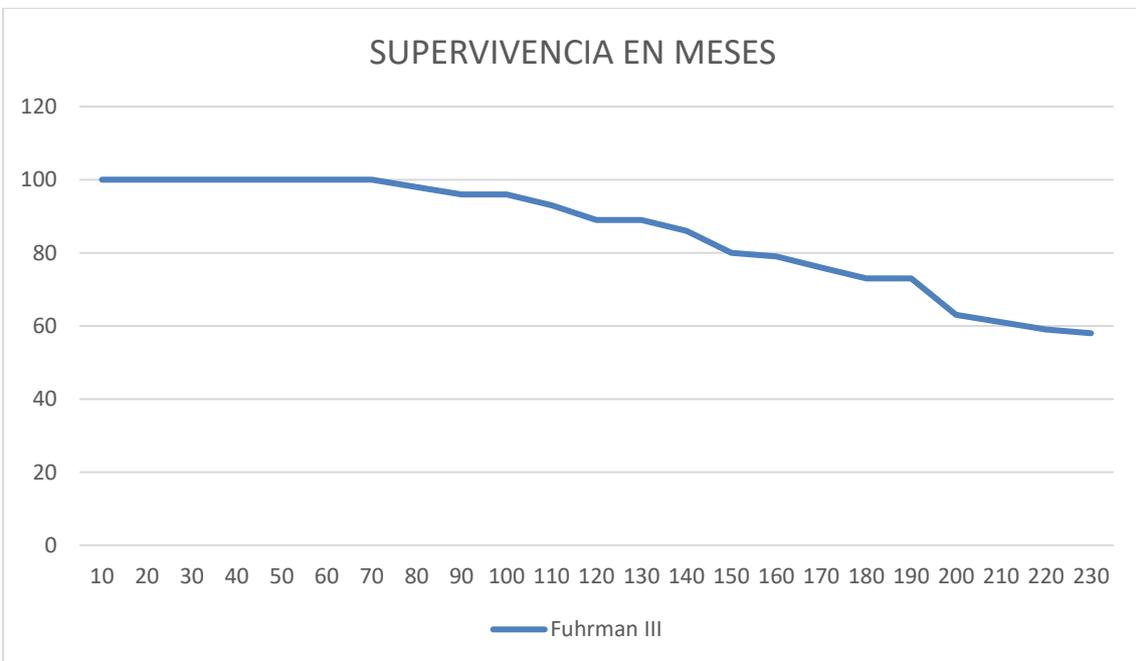


Figura 71. Supervivencia en G3 en meses (muerto=0, vivo=1).

La figura 72 muestra la supervivencia en G4 en meses (muerto=0, vivo=1).

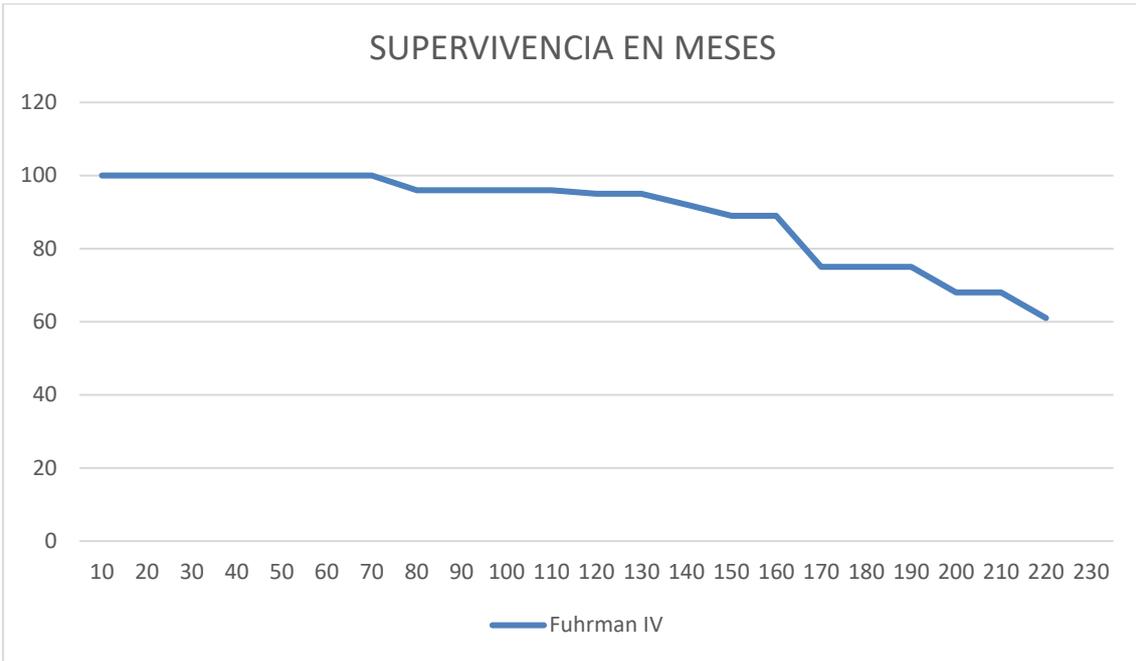


Figura 72. Supervivencia en G4 en meses (muerto=0, vivo=1).

La figura 73 muestra la comparación de supervivencia entre grupos.

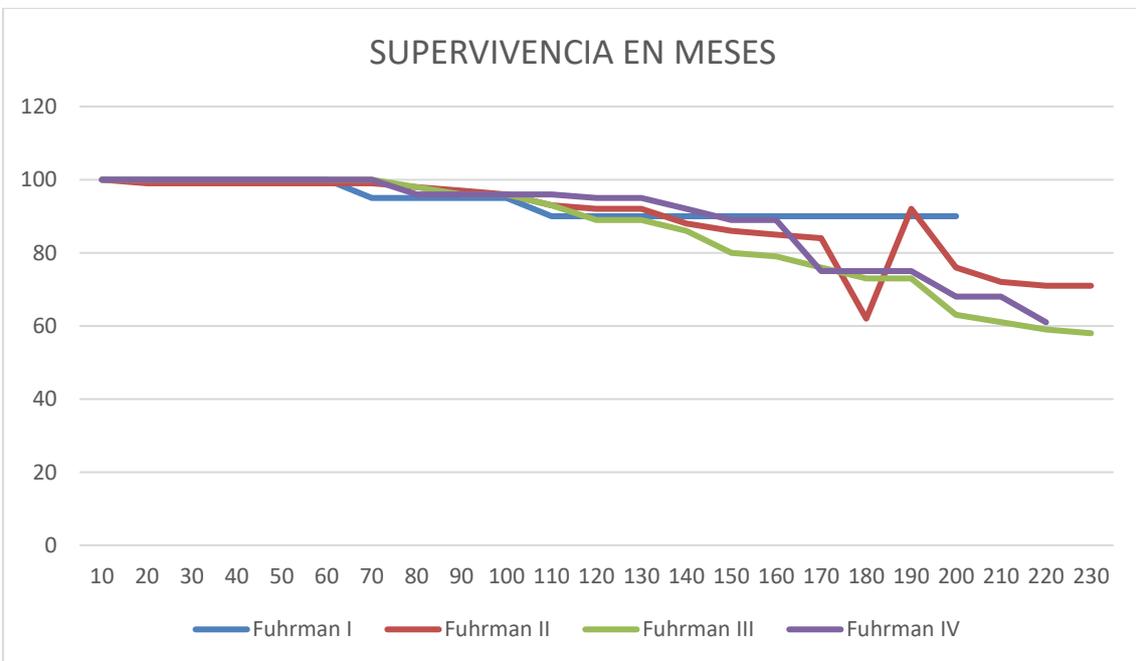


Figura 73. Comparación de supervivencia entre subgrupos G1, G2, G3 y G4

En la muestra general hay un 29.29% de mortalidad cáncer específica.

En G1 hay un 29.29% de mortalidad cáncer específica.

La figura 74 muestra la relación entre los porcentajes de supervivencia y mortalidad en cada grupo.

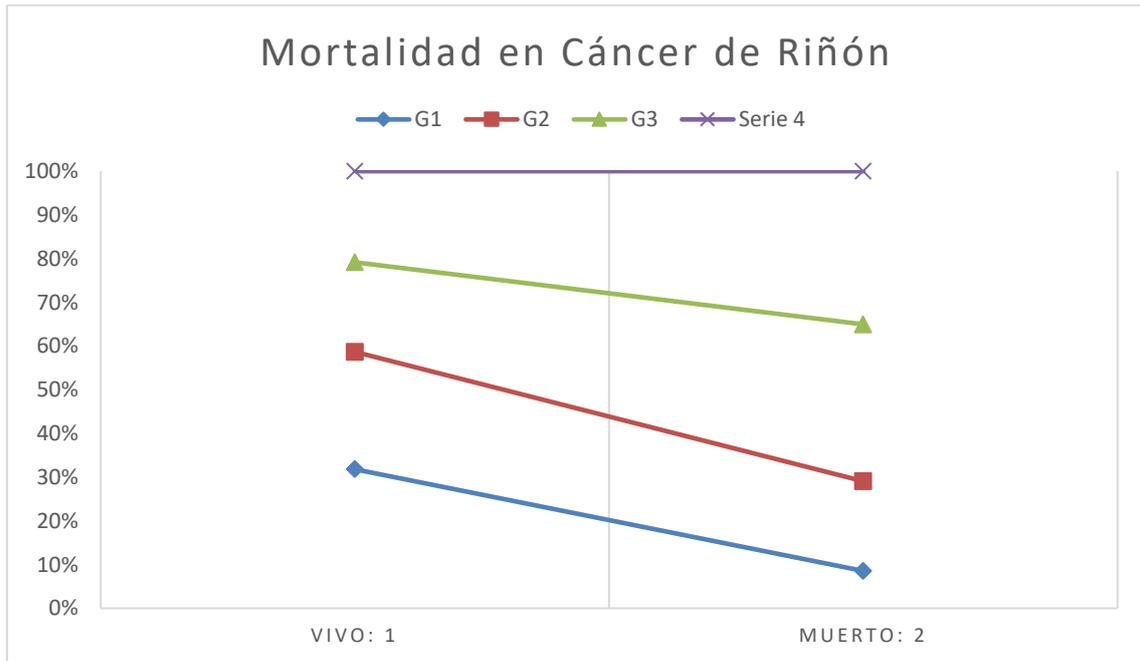


Figura 74. Relación entre los porcentajes de supervivencia y mortalidad en cada grupo.

La figura 75 muestra la relación de porcentajes entre vivos y muertos en cada grupo.

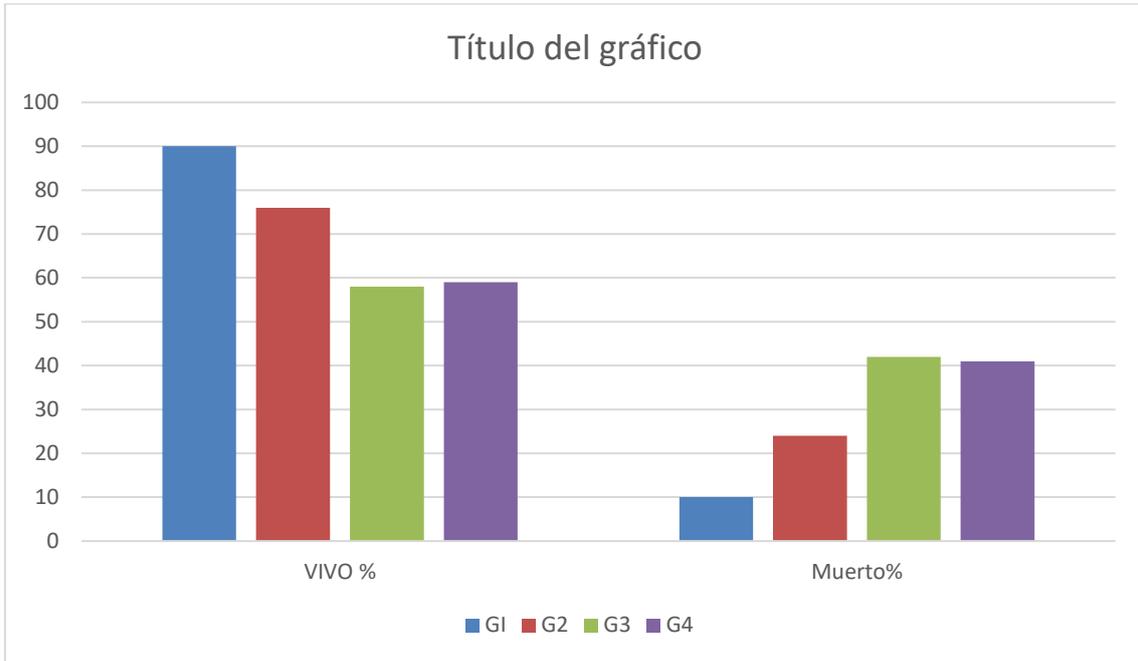


Figura 75. Relación de porcentajes entre vivos y muertos en cada grupo.



## **V.DISCUSIÓN**



## **1.Incidencia y prevalencia**

Estadísticamente, el CCR es más frecuente entre la sexta y la séptima década de la vida. En todo el mundo, la incidencia de cáncer de riñón varía más de 10 veces entre las distintas poblaciones y áreas geográficas, lo que sugiere que los factores relacionados con el estilo de vida juegan un papel importante. Las tasas de cáncer de riñón son más altas en Europa, América del Norte y Australia, mientras que son más bajas en la India, Japón, África y China.

El CCR es más común en hombres que en mujeres, con una razón de incidencia respecto al género alrededor de 1,5:1-2:1. En el año 2008 se produjeron en Europa unos 88.400 nuevos casos de cáncer de riñón (295), convirtiéndose en el décimo cáncer más común en el continente. En los 27 países de la Unión Europea (UE) la incidencia estimada por edad de cáncer de riñón por cada 100.000 europeos es de 15,8 para los hombres y 7,1 para las mujeres. La República Checa, Lituania, Letonia, Estonia e Islandia tienen las tasas de CCR más altas de Europa, mientras que las tasas más bajas están en Rumania, Chipre y Portugal (296).

En nuestro estudio la edad media de presentación fue de 65 años (DE: 11,90) coincidiendo con la edad media de presentación del cáncer renal descrita en la literatura entre los 60-70 años. Sin embargo, en nuestra serie el rango está entre 29 y 88 años apareciendo los tumores con grado IV de Furhman en edades más jóvenes con una media de edad de 59,62 (DE: 11,28) años. El grupo con mayor edad es el 2 con una media de 66,14 (DE: 12,37). La edad por sexo fue mayor en el grupo de mujeres tanto en el grupo general como en los subgrupos según el grado de Furhman.

En cuanto al sexo, en nuestra serie hemos observado una clara predominancia del cáncer renal de células claras en varones con un 71,5% del total de la serie. Esta predominancia también se mantiene en el análisis por subgrupos según el grado de Furhman.

Destaca en este análisis por subgrupos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 2 y 3 donde se observa una mayor incidencia del cáncer renal en varones en el grupo 3 respecto al 2 (78,49% vs 68,75%). Y una mayor frecuencia de cáncer renal en mujeres del grupo 2 respecto al grupo III (31,25% vs 21,5%).

El grado III de Furhman es el más frecuente en hombres con un 78,4 % de afectación. El porcentaje de afectación en hombres de los demás grupos es del 65%, 68,7% y 72,4 % para los grupos 1, 2 y 4 respectivamente.

## **2.Etiología. Factores de riesgo**

### **2.01.IMC**

Se ha investigado la relación entre un IMC elevado y un peor resultado del tratamiento quirúrgico del cáncer renal (297).

En un estudio realizado sobre pacientes pertenecientes al Área de Salud de Salamanca, de los cuales una alta proporción han sido incluidos en nuestro estudio actual, se encontró, en relación a la técnica quirúrgica de nefrectomía, que el índice de masa corporal no se relaciona con el tiempo quirúrgico en general, salvo en el caso de los CRCC grado II de Fuhrman, en los que sí se observó que a mayor IMC se requirió un mayor tiempo quirúrgico.

Se observó además que el IMC tampoco se relaciona con complicaciones inmediatas o tardías de la nefrectomía en general, salvo en el caso de los cánceres con diferenciación sarcomatoide donde sí se presentaron más complicaciones en los varones con IMC más elevado. (298).

En la tabla 69 se muestra la mediana, media y error estándar en el análisis del IMC comparativo entre nefrectomías practicadas por distinta indicación.

| <b>Grupo</b>      | <b>Mediana del IMC</b> | <b>Media del rango</b> | <b>Media</b>    | <b>Error estándar</b> |
|-------------------|------------------------|------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>General</b>    |                        |                        | <b>27,40376</b> |                       |
| Patología benigna | <b>22,9</b>            | <b>21,75</b>           | <b>22,9</b>     | <b>2,636813</b>       |
| Cromóforo         | <b>28,775</b>          | <b>113,75</b>          | <b>28,5825</b>  | <b>1,864508</b>       |
| Papilar tipo I    | <b>25,8</b>            | <b>76,42</b>           | <b>26,47167</b> | <b>1,522365</b>       |
| Papilar tipo II   | <b>26,125</b>          | <b>81,33</b>           | <b>26,72333</b> | <b>1,076474</b>       |
| Tumor de Bellini  | <b>24,39</b>           | <b>41,67</b>           | <b>23,56333</b> | <b>2,152949</b>       |
| Angiomiolipoma    | <b>30,08</b>           | <b>110,17</b>          | <b>28,64667</b> | <b>2,152949</b>       |
| Oncocitoma        | <b>29,21</b>           | <b>98,17</b>           | <b>27,91111</b> | <b>1,243006</b>       |
| Transicional      | <b>27,305</b>          | <b>91,98</b>           | <b>27,431</b>   | <b>0,8338335</b>      |
| Sarcomatoide      | <b>26,12</b>           | <b>76,58</b>           | <b>26,14667</b> | <b>1,522365</b>       |
| CRCC grado 1      | <b>27,8</b>            | <b>99,50</b>           | <b>27,8</b>     | <b>2,636813</b>       |
| CRCC grado 1      | <b>27,85</b>           | <b>95,72</b>           | <b>27,75254</b> | <b>0,4698119</b>      |
| CRCC grado 1      | <b>27,115</b>          | <b>93,29</b>           | <b>28,0895</b>  | <b>0,5896093</b>      |
| CRCC grado 1      | <b>24,205</b>          | <b>49,88</b>           | <b>24,66375</b> | <b>1,318406</b>       |

Tabla 69. Mediana, media y error estándar en el análisis del IMC comparativo entre nefrectomías practicadas por distinta indicación (298).

En nuestra serie la media de IMC fue de 27,09 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 3,99). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los IMC de los diferentes subgrupos según el grado de Fuhrman.

El mayor IMC lo tuvo el grupo 3 con un IMC medio de 27,64(DE 4,42) y el grupo con menor IMC fue el 4 con un IMC medio de 26,55 (DE: 4,88).

## **2.02.HTA**

El carcinoma de células renales es una de las neoplasias que presentan mayor mortalidad en el ser humano. Por ello, se han realizado múltiples estudios intentando determinar los elementos causantes de la enfermedad, muchos de los cuales permanecen hoy sin descubrir. Sin embargo, algunos factores de riesgo han demostrado tener relación con el desarrollo de estos tumores, como por ejemplo el tabaquismo, la insuficiencia renal, la obesidad y la hipertensión. (299). Parece ser que llevar una vida saludable evitando el consumo de tabaco , la hipertensión arterial así como el mantenimiento de un peso adecuado podrían ser medidas de prevención para evitar el riesgo de padecer un cáncer renal (300).

Sin embargo sigue sin conocerse los mecanismos precisos que relacionan a estos factores de riesgo con el cáncer renal (301).

Se ha demostrado que presentar una tensión arterial sistólica superior a 160 mmHg y diastólica superior a 100 mmHg supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de adenocarcinoma renal (302). Este riesgo es dos veces superior al de la población general (303). También se ha intentado vincular los fármacos antihipertensivos con la enfermedad, pero la hipertensión supone un factor de confusión que dificulta este análisis; de hecho, a los cinco años de tratamiento con buen control tensional, el riesgo

decrece (304). Se ha observado una disminución del riesgo al mantener las cifras de tensión arterial bajo niveles normales (303, 304).

En nuestra serie hubo un total de 94 pacientes (14,07%) con HTA. El grupo 1 fue el grupo con mayor porcentaje de pacientes hipertensos aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas con el resto de grupos. En el grupo 1 había 8 pacientes (20%) con HTA, en grupo 2 50 pacientes (13%), en grupo 3 28 pacientes (15,05%) y 8 pacientes (13,79%) en el grupo 4.

### **2.03.TABAQUISMO**

Diferentes trabajos han demostrado la relación entre el tabaquismo y el desarrollo de ciertos tipos de cánceres de riñón (305).

El tabaquismo se considera el factor de riesgo más claramente relacionado con el cáncer renal. El benzo-alfa-pyrene diol epóxido (BPDE) es un compuesto del humo del tabaco que ha demostrado producir mutaciones en el cromosoma 3p21.3, relacionadas con la carcinogénesis de varios tumores, entre ellos el renal. Una mayor susceptibilidad a esta mutación podría considerarse un marcador de predisposición individual para el desarrollo de la enfermedad (306). Además, la hipoxia crónica producida por el monóxido de carbono y una disminución de la función pulmonar puede contribuir en la carcinogénesis (307).

El riesgo relativo de padecer cáncer de riñón es de 1,38 en los que han fumado alguna vez con respecto a los que nunca lo han hecho (1,54 en varones y 1,22 en mujeres) (308). La relación es dosis-dependiente acumulativa, y el riesgo es proporcional al número de cigarrillos diarios, aunque parece disminuir tras el cese del hábito durante 10 años (308). Este incremento del riesgo también se ha evidenciado entre los fumadores ocasionales y los pasivos (309-311).

En nuestro estudio hubo un total de 24 (3,5%) pacientes fumadores activos y 24 pacientes (3,5%) exfumadores.

En el análisis por subgrupos no se encontraron diferencias significativas en el número de pacientes fumadores. No hubo ningún paciente fumador activo en el grupo 1. En el grupo 2 hubo 10 (2,6%) pacientes fumadores sin encontrar diferencias significativas entre este grupo respecto al grupo 3 donde había 10 (5,37%) pacientes fumadores ( $p=0,14$ ), ni respecto al grupo 4 donde había 4 (6,89%) fumadores ( $p=0,09$ ). Tampoco hubo diferencias entre los grupos 3 y 4 ( $p=0,74$ ).

En cuanto a los exfumadores tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Como debilidad de este resultado descriptivo, nos encontramos con que en esta serie histórica no hemos contado con un grupo control en el mismo área geográfica que contraste la incidencia del cáncer renal en individuos fumadores con otros factores de riesgo asociados al entorno.

En un estudio realizado por este mismo grupo de investigación, se describen el perfil clínico y los cambios epidemiológicos del carcinoma renal de células claras a lo largo de 12 años(312). El estudio se llevó a cabo en el Área de Salud de Salamanca (Salamanca y provincia) que comprende una media poblacional para el período de estudio de 353.619 habitantes. En dicho estudio se compararon los cambios epidemiológicos y clínicos que presentaban los pacientes a lo largo de un periodo de 12 años, representando los pacientes de cada año un grupo a comparar. Se identificaron en este período de estudio, 349 diagnósticos principales de masa renal, de los cuales, 165 casos correspondieron a CRCC. En este estudio el tabaquismo, definido como el consumo de 20 ó más cigarrillos/día, se presentó en un 4% de mujeres y en un 30% de varones, y fue más frecuente ( $p<0.025$ ) en el periodo comprendido entre 1999-2001. Un 3% de las mujeres y un 11% de los varones reconocieron presentar un consumo mínimo de 12 g y de 20 g de tabaco respectivamente, sin presentar diferencias significativas en ningún tramo del periodo estudiado (313).

#### **2.04.Tratamientos concomitantes**

Estudios recientes relacionan el uso de inhibidores de la Enzima convertidora de la angiotensina (IECA) , beta-bloqueantes, antagonistas del calcio y de diuréticos (en especial de diuréticos del asa y de los ahorradores del potasio) con la aparición de cáncer de células renales, aunque no de una manera contundente. (314).

En nuestra serie hubo un total de 18 (2,6%) pacientes en tratamiento con diuréticos y 22 (3,2%) pacientes en tratamiento con beta bloqueantes.

No hubo ningún paciente en el grupo 1 en tratamiento con diuréticos. Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo 2 ( $p=1$ ), 3 ( $p=0,35$ ) ni 4 ( $p=0,14$ ).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el uso de diuréticos en el grupo 2 respecto al grupo 3 ( $p=0,0789$ ). Sin embargo sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo 4 respecto al grupo 2 ( $p=0,030$ ) y grupo 3 ( $p=0,048$ ) con un claro mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con diuréticos en el grupo IV en ambos casos.

En cuanto al uso de beta bloqueantes se observó que el grupo con mayor porcentaje de consumo de estos fármacos fue el 4 con un 6,8%. Sin embargo solo se observaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo 3 donde había un 2,6% pacientes en tratamiento con beta bloqueantes.

### **3.SINTOMAS DE INICIO**

Como ya se dijo arriba, entre el 25 y el 40% de los tumores renales se diagnostican como masas incidentales gracias a las mejoras en el diagnóstico por imagen, motivo por el cual también ha aumentado la tasa de incidencia en los últimos 30 años (62)// (63). En algunas series de Japón los tumores incidentales representan hasta el 70% de los CR (315).

En nuestro estudio casi la mitad de los pacientes (48,8%) fueron asintomáticos siendo diagnosticados de forma incidental.

Muchos autores apuestan por una relación directa entre el incremento del diagnóstico incidental y el crecimiento en la utilización de métodos radiológicos complementarios como la TAC y la ecografía (315).

La triada clásica de dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable sólo se encuentra en el 6-10% de los casos (64).

En nuestra serie el síntoma y/o signo de inicio más frecuente fue la masa abdominal, correspondiéndose en la mayoría de los casos a masas encontradas en estudios

radiológicos. Se presentó en el 85,1% de los pacientes. El grupo 3 fue el grupo con mayor porcentaje de pacientes con masa abdominal, presentándose en todos los pacientes de este grupo. El resto de grupos tuvo un claro menor porcentaje de pacientes con masa abdominal apareciendo en el 60% del grupo 1, en el 84,8% del grupo 2 y en el 56,8 % siendo estas diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo 4.

El dolor fue el segundo síntoma más común en nuestra serie apareciendo en el 67,5% de los pacientes. El grupo 2 fue el grupo con mayor porcentaje de pacientes con este síntoma al diagnóstico apareciendo en el 82,8% de los pacientes de este grupo. Los grupos con menos dolor fueron el 1 y el 4 con un 25% y 25,86% respectivamente.

Datos epidemiológicos en EEUU describen un incremento en la incidencia de tumores localizados, pero a la vez observan un aumento en la incidencia de tumores metastásicos y CCR no estadiados, así como un incremento en las tasas de mortalidad por cáncer renal (316).

En nuestro trabajo el mayor porcentaje de pacientes con síntomas metastásicos al diagnóstico fue el grupo el grupo 4 con un 34,4% de pacientes. En el resto de grupos apenas hubo pacientes con síntomas de metástasis. Sin embargo, resulta sorprendente la distribución de síntomas al diagnóstico obtenidos en el grupo 4. Como hemos dicho antes este grupo tiene un claro mayor porcentaje de pacientes con síntomas metastásicos al diagnóstico pero sin embargo tiene un menor porcentaje de pacientes sintomáticos al diagnóstico en general respecto al resto de grupos. El grupo 4 tiene un menor porcentaje de pacientes con hematuria respecto a los grupos 1 y 3, un menor porcentaje de pacientes con dolor respecto a los grupos 2 y 3, y un menor porcentaje de pacientes con masa abdominal respecto al resto de grupos.

#### **4. Diámetro del tumor**

El tamaño tumoral radiológico es un elemento esencial para la estadificación clínica del tumor y se ha demostrado que tiene implicaciones pronósticas independientes de otras características histopatológicas (317).

Algunos estudios han observado que el tamaño del tumor puede ser un buen factor predictor pronóstico no invasivo siendo los tumores pequeños generalmente de menor grado y órgano confinados (318).

El tamaño tumoral puede ser incluso un factor predictor de metástasis en el cáncer renal (319-321)

La participación del tamaño en la supervivencia de los pacientes con CCR es clara. Generalmente conforme aumenta el tamaño el pronóstico empeora, y es muy probable que la causa sea también porque los tumores detectados de manera incidental habitualmente son de menor tamaño y por tanto los pacientes presentan mejores supervivencias (322).

Hsu et al. sin embargo observó en su serie que los tumores más pequeños (<3 cm) mostraban una alta prevalencia de tumores con alto grado nuclear y con extensión del tumor más allá de la cápsula renal, sin encontrar diferencias en comparación con los tumores más grandes (3-5 cm) (323).

En nuestra serie la media de diámetro tumoral fue de 5,92 cm (DE: 2,82).

En el análisis por subgrupos, según el grado de Furhman, se observó una correlación con tendencia positiva. Es decir, a mayor grado de Furhman los pacientes presentaban un mayor diámetro tumoral.

En cuanto a la correlación del diámetro con la supervivencia llama la atención la correlación con tendencia negativa observada en los tumores con grado 1 y grado 3 de Furhman. Es decir, se observa que a menor diámetro tumoral los pacientes tienen una menor supervivencia. Esto mismo ocurre cuando se analiza la correlación entre el diámetro tumoral y la evolución oncológica donde se observa de nuevo esa tendencia negativa en los grupos 1 y 3.

Las tablas 70 y 71 muestran la tendencia, pendiente y correlación entre el grado de

Fuhrman y el diámetro tumoral con supervivencia y la evolución oncológica respectivamente.

| Grado de Fuhrman | Tendencia    | Pendiente | Correlación | Coefficiente de variación |
|------------------|--------------|-----------|-------------|---------------------------|
| I                | Negativa (-) | -0,0556   | -0,1658     | 0,4342                    |
| II               | Positiva (+) | 0,6260    | 0,0965      | 0,4882                    |
| III              | Negativa (-) | -0,0214   | -0,0042     | 0,4154                    |
| IV               | Positiva (+) | 2,0588    | 0,3282      | 0,3377                    |

Tabla 70. Correlación diámetro tumor supervivencia.

| Grado de Fuhrman | Tendencia    | Pendiente | Correlación | Coefficiente de variación |
|------------------|--------------|-----------|-------------|---------------------------|
| I                | Negativa (-) | -0,1650   | -0,1289     | 0,4367                    |
| II               | Positiva (+) | 0,0686    | 0,0215      | 0,4868                    |
| III              | Negativa (-) | -0,0891   | -0,0379     | 0,4151                    |
| IV               | Positiva (+) | 0,9439    | 0,4559      | 0,3182                    |

Tabla 71. Correlación diámetro tumor y evolución oncológica

Una posible explicación de este hallazgo es el hecho de que el diámetro tumoral no es equivalente a la T de la clasificación TNM, ya que el diámetro tumoral se refiere al volumen, mientras que la clasificación TNM se refiere a la afectación de diferentes estructuras de la anatomía. Esto es distinto en los tumores T1 y T2, que sí se definen en relación al diámetro, respecto a los T3 y T4 que se refieren a estructuras afectadas. Para pertenecer a estos dos últimos subgrupos de la clasificación T se necesitan cumplir otras serie de requisitos con valor pronóstico e independientes del diámetro tumoral, como son la afectación de la vena cava o la extensión más allá de la fascia de Gerota.

Se discute si la clasificación de los estadios pT1 y pT2 es adecuada, puesto que parece que el punto de corte más apropiado para el tamaño tumoral es de 5 cm (324, 325) ya que no parece haber una diferencia importante en cuanto a la supervivencia de los pacientes con estadio pT1 y pT2. En cuanto al estadio pT3, parece ser que el subestadio pT3a no implica peor pronóstico, y que los tumores así clasificados tienen un comportamiento similar en cuanto a recidivas y supervivencia que los estadios inmediatamente inferiores, por lo que se les puede considerar como tumores órgano-confinados (326, 327). El resto de estadios presentan un pronóstico más desfavorable, aunque la suma de otros factores pronósticos tales como tamaño, grado nuclear y presencia de metástasis ganglionares o a distancia son los que empeoran de manera significativa la supervivencia en estos pacientes (328).

## **5. CLASIFICACION Y ESTADIAJE**

En nuestra muestra, aunque fueran tumores tratados en los primeros años de la serie, todos los historiales fueron revisados y clasificados de acuerdo a la clasificación TNM vigente en EAU 2017 (88)

En nuestra serie más de la mitad de los pacientes tuvieron tumores T1 al diagnóstico (53%). Destaca además un no desdeñable porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados en un estadio avanzado, teniendo un 26,1 % de los pacientes un tumor T3a según la clasificación vigente TNM (88).

En el análisis por subgrupos se observa que más la mitad de los tumores del grupo 4 son diagnosticados en estadios avanzados siendo el 51,7% al menos T3. Se observa además en este grupo una diferencia estadísticamente significativa de tumores T4 respecto al resto de grupos perteneciendo al grupo 4 el 46,6% de todos los tumores T4.

El caso contrario ocurre con los tumores del grupo 1 donde la mayoría son diagnosticados en estadios tempranos, siendo T1 el 80% de ellos. Es interesante observar en este subgrupo 1 la ausencia de tumores T2. El 20% restante de tumores de este grupo son tumores T3.

La distribución de los tumores de los grupos 2 y 3 es más variable observándose un

57,5% de tumores T1, un 11,9% de T2 y un 28,9% de T3 en el grupo 2 y un 56,9% de T1, un 11,8% y un 30,1% de T3 en el grupo 3.

Cuando analizamos la posible correlación entre la edad y el estadio TNM observamos que en el análisis por subgrupos existe una tendencia negativa entre estas dos variables en los subgrupos 1 y 2 mientras que en los grupos 3 y 4 la tendencia es positiva.

En cuanto a la correlación de el estadio TNM con la supervivencia llama la atención el resultado obtenido para el subgrupo 1 donde se observa una correlación negativa. Es decir, a menor estadio pTNM menor es la supervivencia.

Existe cierta controversia en la clasificación TNM con respecto a los estadios T1 y T2, ya que considera únicamente el tamaño, y parece que no hay diferencias significativas, en términos de supervivencia entre los tumores entre 4 y 7 cm (estadio T1b) y los mayores de 7 cm (estadio II) (329), aunque este aspecto debe tomarse con precaución a la hora de decidir cirugía conservadora (330).

Es de reseñar que solo en T4 interviene el diámetro del tumor.

## **6. ANATOMÍA PATOLÓGICA**

### **6.01. Factores pronósticos moleculares.**

Se ha descrito asociación entre la expresión del VEGF y la presencia de metástasis a distancia, aunque no constituye un factor pronóstico independiente (229)

El Ki67 se expresa en el núcleo durante la mitosis, y ha sido utilizado como factor predictor de supervivencia independiente en múltiples tumores sólidos (229).

Se están estudiando numerosos marcadores como el factor inducible por hipoxia (HIF), la anhidrasa carbónica IX (CaIX), el Ki67 (proliferación), p53, p21 (331), PTEN, E-cadherina, (332)CD44 (adhesión celular), (333) (334) CXCR4 (335) y otros marcadores del ciclo celular y proliferativos (336, 337) todos con nivel de evidencia 3, aún no hay resultados suficientes para afirmar que mejoran la precisión predictiva de los sistemas de pronóstico actuales. Aún así hay un alto grado de consenso en el uso de marcadores pronósticos y predictivos y las técnicas moleculares.

Se han estudiado varios genes entre los cuales destacan la expresión de BAP1 y PBM1, presentes en el cromosoma 3p, en una región que se elimina en más del 90% de los CCR

de células claras, demostrando ser un factor pronóstico independiente para la recidiva tumoral (338, 339). Los informes publicados sugieren un peor pronóstico para los pacientes con BAP1 mutado en relación con PBMR1 mutado. (338).

Las tabla 72 muestra la relación entre determinación del marcador y la mortalidad,

| A mayor marcador menor mortalidad | A mayor marcador mayor mortalidad |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| VIMENTINA +                       | ACTINA+                           |
| EMA+                              |                                   |
| CD10 -                            |                                   |
| CK7 -                             |                                   |
| ACTINA -                          |                                   |
| DESMINA -                         |                                   |
| E-CADHERINA +                     |                                   |

Tabla 72. Tendencia de la relación positiva o negativa con la mortalidad cáncer específica.

La tabla 73 muestra la correlación marcador inmunohistoquímico y supervivencia.

| Marcador      | Tendencia    | Pendiente | Correlación | Coefficiente de variación |
|---------------|--------------|-----------|-------------|---------------------------|
| VIMENTINA +   | Negativa (-) | -0,0465   | -0,0689     | 0,2773                    |
| EMA +         | Negativa (-) | -0,0596   | -0,0587     | 0,2729                    |
| CD 10 -       | Negativa (-) | -0,0901   | -0,0901     | 0,3497                    |
| CK 7 -        | Negativa (-) | -0,0947   | -0,0873     | 0,3109                    |
| ACTINA -      | Negativa (-) | -0,1571   | -0,1449     | 0,3079                    |
| ACTINA +      | Positiva (+) | 0,0036    | 0,0123      | 0,0672                    |
| DESMINA -     | Negativa (-) | -0,0289   | -0,0309     | 0,2416                    |
| E-CADHERINA + | Negativa (-) | -0,0287   | -0,1005     | 0,2034                    |

Tabla 73. Correlación marcador inmunohistoquímico y supervivencia.

La tabla 74 muestra la tendencia de la relación positiva o negativa con la progresión oncológica

|  |  |
|--|--|
| A mayor marcador menor progresión oncológica | A mayor marcador mayor progresión oncológica |
| EMA+   | VIMENTINA +                                  |
| CK7 -  | CD10 -                                       |
| ACTINA +                                     | ACTINA -                                     |
| E-CADHERINA +                                | DESMINA -                                    |

Tabla 74. Tendencia de la relación positiva o negativa con la progresión oncológica.

La tabla 75 muestra la correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica

| Marcador     | Tendencia    | Pendiente | Correlación | Coefficiente de variación |
|--------------|--------------|-----------|-------------|---------------------------|
| EMA +        | Negativa (-) | -0,0676   | 0,1592      | 0,2711                    |
| CK 7-        | Negativa (-) | -0,0028   | -0,0062     | 0,3111                    |
| ACTINA +     | Negativa (-) | -0,0098   | -0,0807     | 0,0670                    |
| E-CADHERINA+ | Negativa (-) | -0,0168   | -0,0493     | 0,2033                    |
| VIMENTINA+   | Positiva (+) | 0,0126    | 0,0447      | 0,2777                    |
| CD 10-       | Positiva (+) | 0,0208    | 0,0463      | 0,3504                    |
| ACTINA -     | Positiva (+) | 0,0083    | 0,0184      | 0,3102                    |
| DESMINA -    | Positiva (+) | 0,0325    | 0,0835      | 0,2394                    |

Tabla 75. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica

En el análisis de los marcadores inmunohistoquímicos, aunque no hemos obtenido resultados significativos, de la misma forma que ocurría en la bibliografía revisada, si podemos observar tendencias claras, relacionadas con la progresión oncológica y supervivencia y los anticuerpos estudiados. Un ejemplo claro es la presencia de EMA+, Ck 7- y E-cadherina + en los tumores que presentan menor progresión oncológica y menos mortalidad.

Es esencial seguir elaborando estudios para conseguir un diagnóstico y pronóstico más exacto de este tumor y permitir a los patólogos una uniformidad en la interpretación de esta enfermedad tan heterogénea.

Parece necesario investigar más en marcadores inmunohistoquímicos para caracterizar correctamente los cánceres renales y valorar el pronóstico, aunque la significación estadística no es muy potente sí se ven tendencias de distintos marcadores que asocian mejor pronóstico y menor mortalidad frente a otros que asocian peor pronóstico y mayor mortalidad.

Actualmente es imprescindible y de rutina la caracterización anatomopatológica e inmunohistoquímica de los tumores de riñón, en nuestro estudio en todos los tumores se han hecho estas determinaciones aunque la sistemática no es uniforme en todos ellos.

## **7. TRATAMIENTO MEDICO POST - NEFRECTOMÍA**

Además de lo comentado anteriormente, resulta interesante la revisión realizada por el Grupo Español de Oncología Genitourinaria para emitir sus recomendaciones basadas en datos de fase III sobre el CCR avanzado o metastásico (340).

- Sunitinib, bevacizumab+interferón- $\alpha$  o pazopanib son opciones válidas para el tratamiento de primera línea de los pacientes con pronóstico favorable o intermedio, estando condicionada la elección de uno u otro por el perfil de toxicidad de cada medicamento y las características del paciente;
- Temsirolimus se reserva como tratamiento de primera línea en pacientes con mal pronóstico;
- Sorafenib es el tratamiento de segunda línea recomendado si el paciente ha recibido anteriormente citocinas;
- Everolimus se ha de considerar como tratamiento de segunda línea si el paciente ha recibido una tirosina cinasa.

| Grupos de riesgo pronóstico | Opciones de tratamiento   |  |                           |
|-----------------------------|---|--|---------------------------|
|                             | Primera línea   | Segunda línea                                |                           |
|                             |   | Después de citosinas                         | Después de TKI            |
| Riesgo favorable            | Sunitinib (178)<br>(200)<br><br>Bevacizumab+IFN $\alpha$ (341)<br><br>Pazopanib (203) | Sorafenib (342) (193)<br><br>Pazopanib (343) | Everolimus (220)<br>(221) |
| Riesgo intermedio           | Sunitinib (344) (200)<br><br>Bevacizumab+IFN $\alpha$ (345) (346)                     |  |                           |
| Alto riesgo                 | Pazopanib (343) (203)<br><br>Temsitrolimus (347)                                      |  |                           |

Tabla 76. Recomendaciones del SOGUG basadas en datos de fase III sobre el CCR avanzado o metastásico (340, 348).

En estudios aleatorizados, el interferón- $\alpha$  ha demostrado mejor supervivencia que la hormonoterapia en los pacientes con enfermedad metastásica (176). El perfil era de pacientes con buen estado general que fueron tratados durante al menos doce semanas y hasta durante un año, con una mejoría de supervivencia de varios meses. La interleucina 2 se ha utilizado en pacientes con cáncer de células renales metastático desde 1985 con mayor toxicidad que el interferón- $\alpha$  (167).

El rango de respuesta asociado a esta terapia se encuentra entre el 7 y el 27% según distintos estudios (183, 349, 350). Aunque el régimen óptimo de tratamiento no está del todo definido, los pacientes que han tenido una respuesta completa durante más de diez años han recibido un protocolo de infusión intravenosa en bolo de alta dosis (184) aunque no se ha realizado ningún estudio aleatorizado comparado con tratamiento paliativo. Parece que sólo el cáncer renal de células claras responde a la inmunoterapia (167).

La supervivencia al asociar distintas citocinas no ha sido superior a la demostrada en monoterapia (185).

Ninguna otra combinación utilizando ácido cis-retinoico ó 5-fluorouracilo ha mostrado un beneficio clínico relevante (351, 352).

En resumen, podemos concluir que la inmunoterapia puede aportar un beneficio en algunos pacientes de bajo riesgo con cáncer renal metastático de células claras (167).

En nuestra serie observamos que en el grupo 1 la mayoría de los pacientes (80%) no recibieron ningún tipo de tratamiento adyuvante. Solo hubo 8 (20%) pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento . 2 pacientes recibieron Everolimus, 3 pacientes recibieron tratamiento con Pazopanib y 3 pacientes recibieron tratamiento con Sunitinib. Ninguno de los 2 pacientes fallecidos en este grupo recibieron algún tipo de tratamiento adyuvante.

En el grupo 2 solo el 15,6% de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante. La mayoría de estos pacientes recibieron tratamiento con Interferon (26,6%), Sunitinib (33,3%) o Vinblastina (30%).

## **8.EVOLUCIÓN ONCOLÓGICA**

Dentro de la patología oncológica urológica, el CCR representa el tumor más letal, llegando a doblar la mortalidad por esta causa frente a la producida por los tumores vesicales o prostáticos (353). A esto hay que sumar el aumento de la incidencia de este tipo de tumor en los últimos años (354), aunque se ha producido una mejora en la supervivencia, llegando a ser superior al 60% a los 5 años actualmente, en contraposición a los años sesenta, en los que era inferior al 40% (355, 356).

Este aumento de incidencia se puede explicar por el aumento en la detección de tumores en estadios más bajos, aunque la tasa de mortalidad se ha visto afectada de manera negativa, lo que hace pensar también en cambios en los factores de riesgo (tabaco, dieta o exposición a distintos agentes carcinógenos) (18, 354).

La nefrectomía es el tratamiento estándar del CCR y a partir de su instauración como patrón oro en el manejo de estos tumores en los años sesenta, es cuando se ha ido mejorando la supervivencia en los pacientes que padecen esta enfermedad (357), si bien

se han ido caracterizando mejor los factores pronósticos clásicos y se empiezan a establecer otros nuevos que ayudan a comprender el comportamiento de estos tumores.

En nuestra serie el 72,1% de los pacientes no tuvieron recidiva local ni metástasis a lo largo del seguimiento. Sólo 62 (9,2%) pacientes tuvieron recidiva local y 96 (14,3%) sufrieron metástasis.

El 96,7% de las recidivas locales durante el seguimiento correspondieron a tumores del grado III de Furhman (Grupo 3). No hubo ningún paciente del grupo 4 que sufriera recidiva local ni tampoco metástasis óseas. Sin embargo el 55,1% de los pacientes de este grupo sufrieron metástasis no óseas durante el seguimiento. Diferencias estadísticamente significativas con el resto de grupos donde hubo un 5% de metástasis no óseas en el grupo 1, un 5,2% en el grupo 2 y un 15% en el grupo 3.

## **9.Mortalidad**

En un estudio de CCR diagnosticados desde 1988 hasta 2006 basado en 17 registros de la base de datos de Vigilancia de Epidemiología y Resultados Finales (SEER), se estima que las tasas de mortalidad ajustadas por edad, en general, aumentarán anualmente en un 0,78%, siendo el incremento de las tasas de mortalidad para el CCR localizado de un 3,16%, mientras que las tasas para el CCR metastásico regional y a distancia serán de un 0,46 y 0,53%, respectivamente (10).

En España, la mortalidad ha aumentado de forma constante. En 1975 la tasa de mortalidad en hombres era de 2,19 por 100.000 habitantes/año y en 2000 la tasa registrada fue de 6,36. En mujeres, el aumento fue de 1,31 a 2,02. Sin embargo, poco se conoce sobre los recientes cambios en la incidencia y mortalidad del cáncer de riñón (358).

En nuestro estudio la mortalidad cáncer específica general fue del 29,3% (196 pacientes) a lo largo de un tiempo medio de seguimiento de 137 meses.

En la comparación por grupos observamos una diferencia estadísticamente significativa de la mortalidad entre los grupos 1 y 2 respecto a los grupos 3 y 4, habiendo una clara mayor mortalidad en estos últimos. Esto nos hace plantearnos el papel pronóstico de dicho grupos a nivel individual y la posibilidad de agruparlos.



## **VI. CONCLUSIONES**



1.La supervivencia cáncer específica del cáncer renal de células claras en una serie histórica con seguimiento medio de 137,71 meses, mediana de 120 (rango 18-228) es de 70,70%.

2.La supervivencia cáncer específica del cáncer renal de células claras en una mediana de 10 años en el grado Fuhrman 1 es del 90%, en el grado Fuhrman 2 es del 76%, en el grado Fuhrman 3 es del 58%,% y en el grado Fuhrman 4 es del 59%.

3.En el grado Fuhrman 4 se relaciona más el volumen del tumor con la mortalidad y con la peor evolución oncológica, que en los grados Fuhrman 1, 2 y 3.

4.A más presencia de estadio T4 en Fuhrman 4 (12.06%) respecto a Fuhrman 1, 2 y 3, así como el estadio T1b es más frecuente en Fuhrman 1 (50%). En Fuhrman 4 a mayor estadio T se encuentra mayor mortalidad, mientras que en Fuhrman 1 a menos estadio T hay más mortalidad.

5.El cáncer renal de células claras de grado Fuhrman 2 es más frecuente en mujeres (31.25%) respecto a grado Fuhrman 3 (21.50%) y además de edad más elevada (media de 68.55 años). En este grupo de pacientes el síntomas de inicio más frecuente es el dolor (82.81%). El grado Fuhrman 3 es más frecuente en varones (78.49%) respecto al grado 2 (68.75%).

6.Los marcadores inmunohistoquímicos EMA +, CK7-, y E-CADHERINA + se relacionan con una tendencia a menor mortalidad y menor progresión oncológica.



## VII. BIBLIOGRAFÍA

### Bibliografía

1. Diccionario de la Real Academia Española. 23 ed. Madrid, Spain: ESPASA LIBROS, S.L.U.; 2014. Cancer.
2. R A ESPAÑOLA. Madrid, Spain: ESPASA LIBROS; 2014. Cancer.
3. Curado M, Edwards B, Shin H. Cancer incidence in five continent. IARC Sci Publ. 2007;9.
4. GLOBOCAN. cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base no.10 Lyon, Francia: International Agency for Researchon Cancer; 2008 [
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International journal of cancer. 2010;127(12):2893-917.
6. Bensalah K, Pantuck AJ, Crepel M, Verhoest G, Mejean A, Valeri A, et al. Prognostic variables to predict cancer-related death in incidental renal tumours. BJU international. 2008;102(10):1376-80.
7. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. The Canadian journal of urology. 2008;15(2):3954-66.
8. SEER. cancer statistics review 1975-2007 2010 [
9. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians. 2010;60(5):277-300.
10. Sun M, Thuret R, Abdollah F, Lughezzani G, Schmitges J, Tian Z, et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. European urology. 2011;59(1):135-41.
11. Ferlay J, Shin H, Bray F. cancer incidence and mortality worldwide. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2010; 2008.
12. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2008;44(10):1345-89.
13. Cózar J, Miñana B, editors. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE ESTIMACIÓN DE LA INCIDENCIA DE TUMORES RENALES EN ESPAÑA. 2011. LXXVII Congreso Nacional de Urología 2012 13/06/2012 al 16/06/2012; Vigo, España.: Asociación Española de Urología.
14. 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.
15. IARC. Reproduced from the public domain of the International Agency for Research on Cancer. Lyon, France2008 [
16. Ferlay J, Parkin D, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2010;46:765-81.
17. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Declining mortality from kidney cancer in Europe. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2004;15(7):1130-5.
18. 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.

19. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe. *The Lancet Oncology*. 2007;8(9):784-96.
20. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *The Lancet Oncology*. 2007;8(9):784-96.
21. Linehan W, Walther M, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *The Journal of urology*. 2003;170:2163-72.
22. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*. 2004;93(2):88-96.
23. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*. 2006;118(3):728-38.
24. Hu J, Ugnat A-M. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41:770-8.
25. McLaughlin J, JS, Blot W, Schuman L, Mehl E, Fraumeni J. Jr A population-based case-control study of renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1984;72:275-84.
26. McLaughlin J, Hrubec Z, Heineman E, Blot W, Fraumeni J. Jr Renal cancer and cigarette smoking in a 26-year followup of U.S. veterans. *Public Health Rep*. 1990;105:535-7.
27. Flaherty K, Fuchs C, Colditz G, Stampfer M, Speizer F, Willett W, et al. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma *Cancer causes & control : CCC*. 2005;16:1099-106.
28. Weir J, Dunn J. Jr Smoking and Mortality: A Prospective Study. *Cancer*. 1969;25:105-11.
29. Coughlin S, Neaton J, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer*. 1997;79:2171-7.
30. Yuan J-M, Castela J, Gago-Dominguez M, Yu M, Ross R. 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;7:429-33.
31. Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Annals of epidemiology*. 2003;13(4):245-51.
32. Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert review of anticancer therapy*. 2009;9(7):975-87.
33. Spyridopoulos TN, Petridou ET, Skalkidou A, Dessypris N, Chrousos GP, Mantzoros CS. Low adiponectin levels are associated with renal cell carcinoma: a case-control study. *International journal of cancer*. 2007;120(7):1573-8.
34. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, Ross RK, Yu MC. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer causes & control : CCC*. 2002;13(3):287-93.
35. Maher ER, Kaelin WG, Jr. von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(6):381-91.
36. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(24):4991-5004.

37. Grignon DJ, Che M. Clear cell renal cell carcinoma. *Clinics in laboratory medicine*. 2005;25(2):305-16.
38. Teh BT, Giraud S, Sari NF, Hii SI, Bergerat JP, Larsson C, et al. Familial non-VHL non-papillary clear-cell renal cancer. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9055):848-9.
39. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*. 1977;113(12):1674-7.
40. Khoo SK, Kahnoski K, Sugimura J, Petillo D, Chen J, Shockley K, et al. Inactivation of BHD in sporadic renal tumors. *Cancer research*. 2003;63(15):4583-7.
41. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(12):1542-52.
42. Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjold M, Teh BT. Birt-Hogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene*. 2001;20(37):5239-42.
43. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J*. 2008;14(5):288-301.
44. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *American journal of epidemiology*. 2008;167(4):438-46.
45. Kaelin WG, Jr. The von Hippel-Lindau gene, kidney cancer, and oxygen sensing. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(11):2703-11.
46. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *British journal of cancer*. 1999;81(3):542-8.
47. Sorensen HT, Friis S, Norgard B, Mellemkjaer L, Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID users: a population-based study. *British journal of cancer*. 2003;88(11):1687-92.
48. Lipworth L, Friis S, Blot WJ, McLaughlin JK, Mellemkjaer L, Johnsen SP, et al. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark. *Am J Ther*. 2004;11(3):156-63.
49. Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(11):1487-92.
50. Lindblad P, McLaughlin JK, Mellemgard A, Adami HO. Risk of kidney cancer among patients using analgesics and diuretics: a population-based cohort study. *International journal of cancer*. 1993;55(1):5-9.
51. Vajdic C. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama*. 2006;296:2823-31.
52. Stewart J. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24:3225-31.
53. Bonsib S. Renal cystic diseases and renal neoplasms: a mini-review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009.
54. Bassal M. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24:476-83.
55. Wiklund F, Tretli S, Choueiri T, Signoretti S, Fall K, Adami H-O. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3737-41.

56. Moore SC, Chow WH, Schatzkin A, Adams KF, Park Y, Ballard-Barbash R, et al. Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *American journal of epidemiology*. 2008;168(2):149-57.
57. De Stefani E, Fierro L, Mendilaharsu M, Ronco A, Larrinaga MT, Balbi JC, et al. Meat intake, 'mate' drinking and renal cell cancer in Uruguay: a case-control study. *British journal of cancer*. 1998;78(9):1239-43.
58. Kantor AF. Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1977;117(4):415-7.
59. Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer*. 1995;75(10):2552-7.
60. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9141):1691-6.
61. Cherullo EE, Ross JH, Kay R, Novick AC. Renal neoplasms in adult survivors of childhood Wilms tumor. *The Journal of urology*. 2001;165(6 Pt 1):2013-6; discussion 6-7.
62. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base: report on kidney cancers. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1997;80(11):2167-74.
63. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51(2):203-5.
64. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-32.
65. Novick A, Campbell S, Walsh P, Retick A, Vaughan E, Wein A. Renal tumours. *Campbell's Urology*. 2002:2672-731.
66. Kutikov A, Fossett L, Ramchandani P, Tomaszewski J, Siegelman E, Banner M, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006;68(4):737-40.
67. 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.
68. Kane C, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg M, Carroll P. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008;113(1):78-83.
69. Lee C, Katz J, Fearn P, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urologic oncology*. 2002;7(4):135-40.
70. Patard J, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *European urology*. 2003;44(2):226-32.
71. Novick A, Bukowski R, Campbell S, Wein A, Kavoussi L, Novick A, et al. Renal tumours. *Campbell-Walsh Urology*. 2007:1565-638.
72. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy G. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7(3):158-71.
73. Motzer R, Bacik J, Murphy B, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289-96.
74. Song C, Bang J, Park H, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(1):48-53.

75. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *The Journal of urology*. 2001;166(1):6-18.
76. 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.
77. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008;113(1):78-83.
78. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*. 2008;27(6):875-85.
79. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU international*. 2005;95(7):939-42.
80. Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology*. 1985;154(3):709-15.
81. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU international*. 2009;103(5):615-9.
82. Aide N, Cappele O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Comoz F, et al. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(9):1236-45.
83. de la Morena Gallego JM, Llorente Abarca C. [Renal mass biopsy: results and safety in 2009]. *Actas Urol Esp*. 2009;33(5):499-504.
84. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *The Journal of urology*. 2008;180(6):2333-7.
85. Renshaw AA. Subclassification of renal cell neoplasms: an update for the practising pathologist. *Histopathology*. 2002;41(4):283-300.
86. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997;80(5):987-9.
87. K. GM, Daniel M, A. GP, L. GF, A. LP, H. SL. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*. 2004;100(1):1-5.
88. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2017.
89. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al., editors. *Renal cell carcinoma*. 29th EAU Annual Congress, Stockholm [Internet]; 2014.
90. 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.
91. 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.
92. Eble JN. *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*: Iarc; 2004.
93. Simpson KJ, Wati MR, Deans AJ, Lindeman GJ, Brown MA. MMTV-trBrcal mice display strain-dependent abnormalities in vaginal development. *Int J Dev Biol*. 2004;48(7):675-8.
94. Reuter VE, Presti Jr JC. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol*. 2000;27:124-37.

95. 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.
96. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2007;177(2):430-6.
97. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer*. 2007;109(5):868-74.
98. 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.
99. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer*. 2000;89(3):604-14.
100. Cangiano T, Liao J, Naitoh J, Dorey F, Figlin R, Belldegrun A. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(2):523-8.
101. Oyasu R. Renal cancer: Histologic classification update. *Int J Clin Oncol*. 1998;3:125-33.
102. Voelzke BB, Sakamoto K, Hantel A, Paner GP, Kash J, Waters WB, et al. Gastrointestinal stromal tumor: involvement in urologic patients and recent therapeutic advances. *Urology*. 2002;60(2):218-22.
103. Ro JY, Ayala AG, Sella A, Samuels ML, Swanson DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer*. 1987;59(3):516-26.
104. Zhou M, Roma A, Magi-Galluzzi C. The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clinics in laboratory medicine*. 2005;25(2):247-57.
105. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1969;101(3):297-301.
106. Kuczyk M, Munch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU international*. 2002;89(6):517-22.
107. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC. *Campbell-Walsh Urologia/Campbell-Walsh Urology*: Ed. Médica Panamericana; 2008.
108. Hafez KS, Fergany A, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *The Journal of urology*. 1999;162(6):1930-3.
109. McKiernan J, Yossepowitch O, Kattan MW, Simmons R, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic finding and impact on outcome. *Urology*. 2002;60(6):1003-9.
110. Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clinic proceedings*. 2000 Dec;75(12):1236-42.
111. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stöckle M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell

- carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *European urology*. 2006 Feb;49(2):308-13.
112. Leibovich BC, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1066-70.
113. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59(6):816-20.
114. Martinez-Pineiro JA, Lopez-Tello J, Martinez-Pineiro L, de la Pena JJ. [Conservative parenchymal surgery in kidney neoplasms]. *Actas Urol Esp*. 2000;24(2):94-119.
115. Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? Current opinion in urology. 2005;15(2):75-8.
116. Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, Barrett PH, Janetschek G, Fentie DD, et al. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. *Urology*. 1998;52(5):773-7.
117. Steinberg AP, Finelli A, Desai MM, Abreu SC, Ramani AP, Spaliviero M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. *The Journal of urology*. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2172-6.
118. Fugita OE, Chan DY, Roberts WW, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic radical nephrectomy in obese patients: outcomes and technical considerations. *Urology*. 2004 Feb;63(2):247-52.
119. Solsona E. Nuevas técnicas quirúrgicas en el tratamiento del cáncer. *Patología Nicho: Cáncer de riñón*. Tres Cantos, Madrid: YOU&US, S.A.; 2008.
120. Matin SF, Gill IS, Worley S, Novick AC. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm. or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *The Journal of urology*. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1356-9.
121. Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6322S-7S.
122. 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.
123. Breda A, Stepanian SV, Liao J, Lam JS, Guazzoni G, Stifelman M, et al. Positive margins in laparoscopic partial nephrectomy in 855 cases: a multi-institutional survey from the United States and Europe. *The Journal of urology*. 2007;178(1):47-50; discussion
124. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2076-83.
125. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han K, Said J, et al. Renal Cell Carcinoma With Retroperitoneal Lymph Nodes: Role of Lymph Node Dissection. *The Journal of urology*. 2003;169(6):2076-83.
126. Ljungberg B, Hanbury D, Kuczyk M, Merseburger A, Mulders P, Patard J, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*. . *European urology*. 2007;51(6):1502-10.
127. Glazer AA, Novick AC. Long-term followup after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. *J Urol*. 1996;155(2):448-50.

128. Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU international*. 2003;92(3):240-4.
129. Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick MI, et al. Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology*. 2004;232(3):835-45.
130. Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1903-7.
131. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*. 2009;115(13):2844-52.
132. Campbell S, Lane B, Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, et al. Malignant renal tumors. *Campbell-Walsh Urology* 2012.
133. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, Garcia JA, Fergany A, Krishnamurthi V, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *The Journal of urology*. 2009;182(3):881-6.
134. van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Bex A, de Gast G, Haanen JB, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(8):2431-6.
135. Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, Kopp R, Bazzi W, DiBlasio CJ, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU international*. 2010;106(9):1270-6.
136. Ansari J, Doherty A, McCafferty I, Wallace M, Deshmukh N, Porfiri E. Neoadjuvant sunitinib facilitates nephron-sparing surgery and avoids long-term dialysis in a patient with metachronous contralateral renal cell carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2009;7(2):E39-41.
137. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *The Journal of urology*. 2011;185(1):60-6.
138. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(35):3916-23.
139. Karnes RJ, Blute ML. Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena cava thrombus. *Nature clinical practice Urology*. 2008;5(6):329-39.
140. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *European urology*. 2008;53(4):845-8.
141. Bessede T, Pignot G, Patard JJ. Safety issues and rationale for neoadjuvant approaches in renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;60(5):972-4.
142. Bex A, Van der Veldt AA, Blank C, Meijerink MR, Boven E, Haanen JB. Progression of a caval vein thrombus in two patients with primary renal cell carcinoma on pretreatment with sunitinib. *Acta Oncol*. 2010;49(4):520-3.

143. 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.
144. Hellenthal NJ, Underwood W, Penetrante R, Litwin A, Zhang S, Wilding GE, et al. Prospective clinical trial of preoperative sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2010;184(3):859-64.
145. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, Iizuka J, Nishikawa T, Nakano M, et al. Presurgical targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma: clinical results and histopathological therapeutic effects. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(12):1173-9.
146. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Jonasch E, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *European urology*. 2011;59(1):10-5.
147. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, Wallen EM, Nielsen ME, Grigson G, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1502-7.
148. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, Tu SM, Pagliaro LC, Corn PG, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(25):4076-81.
149. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(19):2277-85.
150. Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: implications for adjuvant local and systemic therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(1):206-12.
151. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, K.Iwig, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, et al. Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumor progression in patients with renal cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;63(9404):594-9.
152. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1649-57.
153. 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.
154. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23 Suppl 7:vii65-71.
155. 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.
156. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in

- renal cell carcinoma: an international multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3316-22.
157. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(6):618-30.
158. 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.
159. 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.
160. Passalacqua R, Buzio C, Buti S. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 (IL2) plus interferon-alpha (INF) in operable renal cell cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25:188.
161. Aitchison M, Bray C, Poppel Hv. Preliminary results from a randomized phase III trial of adjuvant interleukin-2, interferon alpha and 5-fluorouracil in patients with a high risk of relapse after nephrectomy for renal cell carcinoma (RCC). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26.
162. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer*. 1996;77(12):2560-6.
163. Kenneth M, Jacobsohn, Christopher G, Wood. Adjuvant therapy for Renal Cell Carcinoma. *Seminars in Oncology*. 2006;33(5):463-78.
164. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9409):594-9.
165. Tobias J, Sarah J. *Seminars in Oncology*. 2013;40:482-91.
166. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer*. 1997;80(7):1198-220.
167. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, et al. Renal cell carcinoma guideline. *European urology*. 2007;51(6):1502-10.
168. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2000;34(4):246-51.
169. van der Poel HG, Roukema J, Horenblas S, Geel Av, Cebryne F. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *European urology*. 1999;35(3):197-203.
170. Fosså SD, Kjølseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *European urology*. 1982;8(6):340-2.
171. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Shell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients

- with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* (London, England). 2004;363(9422):1665-72.
172. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(6):2261-6.
173. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* (London, England). 2004;363(9422):1665-72.
174. Fojo AT, Shen DW, Mickley LA, Pastan I, Gottesman MM. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1987;5(12):1922-7.
175. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Pt 1):1141-5.
176. 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.
177. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. AVOREN Trial investigators. 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.
178. 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.
179. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(22):2271-81.
180. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(8):622-32.
181. Ljungberg B, Hanbury M, Kuczyk A, Merseburger P, Mulders J, Patard I, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology, 2007. *European urology*. 2007;51(6):1502-10.
182. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(3):688-96.
183. 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. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):133-41.
184. 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.

185. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. The New England journal of medicine.* 1998;338(18):1272-8.
186. Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, et al. Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(18):4172-8.
187. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, et al. IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *British journal of cancer.* 2001;85(8):1130-6.
188. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2006;12(24):7215-20.
189. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *European urology.* 2006;49(4):633-43.
190. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, Stadler WM, Schwartz B, Shan M, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(16):LBA4510. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings.
191. Hiles JJ, Kolesar JM. Role of Sunitinib and Sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2008;65(2):123-31.
192. 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.
193. 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.
194. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, Stadler W, Schwartz B, Shan M, et al. Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(16).
195. EMEA. Sorafenib (Nexavar®) - summary of product characteristics 2009 [Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/emea-combined-h690en.pdf>.
196. FDA. Sorafenib (Nexavar®) - full prescribing information. 2007.
197. Hiles JJ, Kolesar JM. Role of sunitinib and sorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(2):123-31.
198. 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.
199. 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 Jan 1;24(1):16-24.
200. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3584-90.
201. EMEA. Sunitinib (Sutent®) - full prescribing information. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/emea-combined-h687enpdf>. 2009.
202. Bukowski RM, Yasothan U, Kirkpatrick P. Pazopanib. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(1):17-8.
203. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1061-8.
204. Hawkins R, Hong S, Ulys A, Rolski J, and BH, Sternberg C. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27(15S):5110.
205. FDA. Pazopanib (Votrient®) - full prescribing information. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/0224651bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0224651bl.pdf). 2009;[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/0224651bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0224651bl.pdf).
206. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003;9(6):669-76.
207. 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.
208. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- $\alpha$ 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *ASCO Meeting Abstracts* 2009;27(15S):5020.
209. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5422-8.
210. 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.
211. FDA. Bevacizumab (Avastin®) - full prescribing information. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125085s01681bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s01681bl.pdf). 2009;[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125085s01681bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125085s01681bl.pdf).
212. EMEA. Bevacizumab (Avastin®) - summary of product characteristics. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combined-h582enpdf>. 2009;<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combined-h582en.pdf>.

213. Machín R, and YR-D, Vega-Hernández M. La ruta de mTOR como diana terapéutica. *Biocáncer*. 2006;3.
214. Hudes G, Carducci M, Tomczak J, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2006;24(18):LBA4.
215. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356:2271-81.
216. Parasuraman S, Hudes G, Levy D, Strahs A, Moore L, DeMarinis R, et al. Comparison of quality-adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon- $\alpha$  (IFN) or the combination of IFN+TEMSR. *ASCO Meeting Abstracts* 2007;25(18):5049.
217. FDA. Temsirolimus (Torisel®) - full prescribing information. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/0220881bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/0220881bl.pdf). 2007: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/0220881bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/0220881bl.pdf).
218. EMEA. Temsirolimus (Torisel®) - summary of product characteristics. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torisel/emea-combined-h799en.pdf>. 2009:<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torisel/emea-combined-h799en.pdf>.
219. Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik JM, Shand N, Hazell K, Judson I, et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1596-602.
220. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372:449-56.
221. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9637):449-56.
222. Wiederkehr D, Howe C, Casciano R. Overall survival among metastatic renal cell carcinoma patients corrected for crossover using inverse probability of censoring weights: analyses from the everolimus phase III trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;Suppl 7:432.
223. FDA. Everolimus (Afinitor®) - full prescribing information. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/0223341bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0223341bl.pdf). 2009:[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/0223341bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0223341bl.pdf).
224. EMEA. Everolimus (Afinitor®) - summary of product characteristics. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/afinitor/emea-combined-h1038en.pdf>. 2009:<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/afinitor/emea-combined-h1038en.pdf>.
225. Machín R, Rodríguez-Díaz Y, Vega-Hernández M. La ruta de mTOR como diana terapéutica. *Biocáncer*. 2006;3.
226. Mita M, Sankhala K, Abdel-Karim I, Mita A, Giles F. Deforolimus (AP23573) a novel mTOR inhibitor in clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(12):1947-54.

227. Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2):CD006017.
228. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab/interferon- 2a vs placebo/interferon- 2a as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(18S).
229. García Paredes B, González Larriba J. Factores pronósticos en cáncer renal. . In: YOU&US SA, editor. *Patología Nicho: Cáncer de riñón*. Madrid2008.
230. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997;80(5):992-3.
231. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *The Journal of urology*. 2005;173(6):1889-92.
232. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *European urology*. 1997;31(1):40-8.
233. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer*. 2003;97(12):2995-3002.
234. Hermanek P, Schrott K. Evaluation of the new tumour, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1969;102:297-301.
235. 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.
236. Donskov F, von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):1997-2005.
237. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):859-63.
238. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2530.
239. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int*. 1999;84(4):405-11.
240. 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.
241. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *The Journal of urology*. 2005;174(2):466-72.
242. Hinman F. *El taller del urólogo*. . Mexico: McGraw-Hill; 1993.

243. Husmann DA, Boone TB, Wilson WT. Management of low velocity gunshot wounds to the anterior urethra: the role of primary repair versus urinary diversion alone. *The Journal of urology*. 1993;150(1):70-2.
244. Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy: remembrances. *Journal of endourology*. 2004;18(7):638-42; discussion 42.
245. Bishoff J, Kavoussi L, Wein A, Kavoussi L, A Novick, Partin A, et al. Cirugía laparoscópica del riñón. . *Campbell-Walsh Urología*. 2008;2:1759-809.
246. Chen RN, Moore RG, Cadeddu JA, Schulam P, Hedican SP, Llorens SA, et al. Laparoscopic renal surgery in patients at high risk for intra-abdominal or retroperitoneal scarring. *Journal of endourology*. 1998;12(2):143-7.
247. Mendoza D, Newman RC, Albala D, Cohen MS, Tewari A, Lingeman J, et al. Laparoscopic complications in markedly obese urologic patients (a multi-institutional review). *Urology*. 1996;48(4):562-7.
248. Jacobs SC, Cho E, Dunkin BJ. Laparoscopic donor nephrectomy: current role in renal allograft procurement. *Urology*. 2000;55(6):807-11.
249. Fazeli-Matin S, Gill IS, Hsu TH, Sung GT, Novick AC. Laparoscopic renal and adrenal surgery in obese patients: comparison to open surgery. *The Journal of urology*. 1999;162(3 Pt 1):665-9.
250. Fugita OE, Chan DY, Roberts WW, Kavoussi LR, Jarrett TW. Laparoscopic radical nephrectomy in obese patients: outcomes and technical considerations. *Urology*. 2004;63(2):247-52; discussion 52.
251. Troppmann C, Perez RV. Rhabdomyolysis associated with laparoscopic live donor nephrectomy and concomitant surgery: a note of caution. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003;3(11):1457-8.
252. Sainsbury DC, Dorkin TJ, MacPhail S, Soomro NA. Laparoscopic radical nephrectomy in first-trimester pregnancy. *Urology*. 2004 Dec;64(6):1231.e7-8.
253. Cadeddu JA, Chan DY, Hedican SP, Lee BR, Moore RG, Kavoussi LR, et al. Retroperitoneal access for transperitoneal laparoscopy in patients at high risk for intra-abdominal scarring. *Journal of endourology*. 1999;13(8):567-70.
254. Wolf JS, Jr., Moon TD, Nakada SY. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy: technical considerations. *Tech Urol*. 1997;3(3):123-8.
255. Bishoff J, Kavoussi L, Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, et al. Cirugía laparoscópica del riñón. *Campbell-Walsh Urología*. 2008;2:1759-809.
256. Tanguay S, Pisters LL, Lawrence DD, Dinney CP. Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. *The Journal of urology*. 1996;155(1):26-9.
257. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2181-5, quiz 435.
258. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol*. 2000;27(2):115-23.
259. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj*. 1996;312(7023):71-2.
260. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *The Journal of urology*. 1995;154(1):28-31.
261. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1997;157(6):2067-70.

262. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1998;159(4):1163-7.
263. Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, Gleave ME, Signaevsky M, Palmer B, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *The Journal of urology*. 2004;172(1):58-62.
264. Gofrit O, Shapiro A, Kovalski N. Renal cell carcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery. *European urology*. 2001;39:669-75.
265. 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.
266. Schrodter S, Hakenberg OW, Manseck A, Leike S, Wirth MP. Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2002;167(4):1630-3.
267. Esrig D, Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1992;147(6):1491-4.
268. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *The Journal of urology*. 1986;136(2):376-9.
269. Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2002;13(9):1460-8.
270. Shamash J, Steele JP, Wilson P, Nystrom M, Ansell W, Oliver RT. IPM chemotherapy in cytokine refractory renal cell cancer. *British journal of cancer*. 2003;88(10):1516-21.
271. Yang J, Haworth L, Sherry R. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349:427-34.
272. Hudes G, Carducci M, Tomczak P. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J Clin Oncol*. 2006;24(18S):LBA4.
273. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *The Journal of urology*. 2000;163(4):1090-5; quiz 295.
274. 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.
275. Jansen N, Kim H, Figlin R. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin N Am*. 2003;30:843-52.
276. Goldstein NS. The current state of renal cell carcinoma grading. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer*. 1997;80(5):977-80.

277. Ficarra V, Martignoni G, Galfano A, Novara G, Gobbo S, Brunelli M, et al. Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. *European urology*. 2006;50(4):786-93; discussion 93-4.
278. Jansen N, Kim H, Figlin R. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin N Am*. 2003;30:843-52.
279. Amin M, Tamboli P, Stricker HJ. Prognostic impact of histological subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26:281-91.
280. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2376-81.
281. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(23):4559-66.
282. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002;168(6):2395-400.
283. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005;173(1):48-51.
284. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer*. 2005;104(7):1362-71.
285. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol*. 2005;174(2):466-72; discussion 72; quiz 801.
286. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175(4):1235-9.
287. Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ, Kim HL, Dorey FJ, Janzen NK, et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2221-4.
288. Gofrit ON, Shapiro A, Kovalski N, Landau EH, Shenfeld OZ, Pode D. Renal cell carcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery. *European urology*. 2001;39(6):669-74; discussion 75.
289. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. Guidelines on renal cell cancer. *European urology*. 2001;40(3):252-5.
290. Uzzo R, Novick A, Belldegrun A, Ritchie A, Figlin R. Surveillance strategies followingsurgery for renal cell carcinoma. *Renal and adrenal tumors: biology and management*. . New York: Oxford University Press. 2003:324-30.

291. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, Rosette Jdl. A Review on Follow-Up Strategies for Renal Cell Carcinoma after Nephrectomy. . european Urology Supplements. 2007;51:1490–501.
292. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control*. 2000;7(2):149-56.
293. Gallego CF. Cálculo del tamaño de la muestra. *Matronas profesión*. 2004;5(18):5-13.
294. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. *Boletín Oficial del Estado [Internet]*. 2014.
295. Ferlay J, Parkin D, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-81.
296. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU international*. 2008;101(8):949-58.
297. Zhai T, Zhang B, Qu Z, Chen C. Elevated visceral obesity quantified by CT is associated with adverse postoperative outcome of laparoscopic radical nephrectomy for renal clear cell carcinoma patients. *International urology and nephrology*. 2018;50(5):845-50.
298. Padilla Fernández B, Martín Rodríguez A, Gil Vicente Á, García Cenador MB, Silva Abuín JM, Lorenzo Gómez MF. Índice de masa corporal y nefrectomía. LXXVIII Congreso Nacional de Urología; Granada, 13-16 junio de 2013.: Asociación Española de Urología.; 2013.
299. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *American journal of epidemiology*. 2007;166(8):932-40.
300. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Current opinion in urology*. 2018;28(1):62-79.
301. Setiawan V, Stram D, Nomura A, Kolonel L, Henderson B. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *American journal of epidemiology*. 2007;166(932-940).
302. Anglada-Curado F, Campos-Hernandez P, Prieto-Castro R, Carazo-Carazo J, Regueiro-Lopez J, Vela-Jimenez F, et al. New epidemiologic patterns and risk factors in renal cancer. *Actas Urol Esp*. 2009;33(5):459-67.
303. Chow W, Gridley G, Jr JF, Järnhol B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *The New England journal of medicine*. 2000;343(2):1305-11.
304. Fryzek J, Poulsen A, Johnsen S, McLaughlin J, Sørensen H, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(7):1302-6.
305. Qian W, Kong X, Zhang T, Wang D, Song J, Li Y, et al. Cigarette smoke stimulates the stemness of renal cancer stem cells via Sonic Hedgehog pathway. *Oncogenesis*. 2018;7(3):24.
306. Zhu Y, Horikawa Y, CG YHW, Habuchi T, Wu X. BPDE induced lymphocytic chromosome 3p deletions may predict renal cell carcinoma risk. *The Journal of urology*. 2008;179(6):2416-21.
307. Sharifi N, Farrar W. Perturbations in hypoxia detection: a shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Med Hypotheses*. 2006;66(4):732-5.

308. Hunt J, van-der-Hel O, McMillan G, Boffeta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer*. 2005;114:101-8.
309. Bjerregaard B, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Frederiksen K, Tjønneland A, Rohrmann S, et al. The effect of occasional smoking on smoking-related cancers: in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(10):1305-9.
310. Hu J, Ugnat A. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Active and passive smoking and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Eur J Cancer Prev*. 2005;41(5):770-8.
311. Parker A, Cerhan J, Janney C, Lynch C, Cantor K. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Annals of epidemiology*. 2003;13(4):245-51.
312. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Criado FJ, Miron-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, et al. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J*. 2012.
313. Lorenzo-Gómez M, Padilla-Fernández B, Antúnez-Plaza P, García-Criado F, Mirón-Canelo J, Abuín JS. Perfil clínico y cambios epidemiológicos del carcinoma renal de células claras a lo largo de 12 años en un área de salud. *Archivos españoles de urologia*. 2012;65(9):823-9.
314. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sorensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *British journal of cancer*. 2005;92(7):1302-6.
315. Sweeney J, Thornhill J, Grainger R, McDermott T, Butler M. Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *BJU international*. 1996;78(3):351-3.
316. Chow W-H, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *Jama*. 1999;281(17):1628-31.
317. Remzi M, Katzenbeisser D, Waldert M, Klingler HC, Susani M, Memarsadeghi M, et al. Renal tumour size measured radiologically before surgery is an unreliable variable for predicting histopathological features: benign tumours are not necessarily small. *BJU international*. 2007;99(5):1002-6.
318. Kurban LAS, Vosough A, Jacob P, Prasad D, Lam T, Scott N, et al. Pathological nature of renal tumors-does size matter? *Urology annals*. 2017;9(4):330.
319. Kunkle DA, Crispen PL, Li T, Uzzo RG. Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. *The Journal of urology*. 2007;177(5):1692-7.
320. Thompson RH, Hill JR, Babayev Y, Cronin A, Kaag M, Kundu S, et al. Metastatic renal cell carcinoma risk according to tumor size. *The Journal of urology*. 2009;182(1):41-5.
321. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *The Journal of urology*. 2009;182(4):1287-93.
322. Tsui K-h, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de KERNION JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *The Journal of urology*. 2000;163(2):426-30.
323. Hsu RM, Chan DY, Siegelman SS. Small renal cell carcinomas: correlation of size with tumor stage, nuclear grade, and histologic subtype. *American Journal of Roentgenology*. 2004;182(3):551-7.

324. Algaba F, Arce Y, Trias I, Santaularia J, Antonio Rosales A. Aplicación clínica de las actuales clasificaciones del cáncer renal. *Actas Urológicas Españolas*. 2006;30(4):372-85.
325. Ficarra V, Guillè F, Schips L, de la Taille A, Galetti TP, Tostain J, et al. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;104(10):2116-23.
326. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, Goluboff ET, Sawczuk IS, Olsson CA, et al. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. *Urology*. 2006;68(2):287-91.
327. Gómez Pérez L, Budía Alba A, Pontones Moreno J, Delgado Oliva F, Ruíz Cerdá J, Jiménez Cruz F. Evaluación del estudio pT3a de la actual clasificación TNM del cáncer renal. *Actas Urológicas Españolas*. 2006;30(3):287-94.
328. Sánchez Zalabardo D, Arocena García-Tapia J, Regojo Balboa J, Fernández Montero J, López Ferrandis J, Rosell Costa D, et al. Factores pronóstico en carcinoma renal pT3. *Actas Urológicas Españolas*. 2003;27(1):26-32.
329. Steiner T, Knels R, Schubert J. Prognostic significance of tumour size in patients after tumour nephrectomy for localised renal cell carcinoma. *European urology*. 2004;46(3):327-30.
330. Patard J-J, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *The Journal of urology*. 2004;171(6):2181-5.
331. Squibb B-M. Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214). *ClinicalTrials.gov* [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) Available from: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749>. 2000.
332. Sim S. Utilidad pronóstica de la osteopontina circulante preoperatoria, la anhidrasa carbónica IX y la PCR en el carcinoma de células renales. *British journal of cancer*. 2012(107):1131.
333. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, Stroncek D, Wang E, Taback B, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(16):2645.
334. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *The Journal of urology*. 2008;180(2):510-4.
335. Choueiri T, Pal SK, McDermott D, Morrissey S, Ferguson K, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Annals of Oncology*. 2014;25(8):1603-8.
336. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1814-23.
337. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803-13.
338. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavía-Jiménez A, Rathmell WK, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *The lancet oncology*. 2013;14(2):159-67.

339. Joseph RW, Kapur P, Serie DJ, Parasramka M, Ho TH, Cheville JC, et al. Clear cell renal cell carcinoma subtypes identified by BAP1 and PBRM1 expression. *The Journal of urology*. 2016;195(1):180-7.
340. Calvo E, Maroto P, García-del-Muro X, Climent MA, González-Larriba JL, Esteban E, et al. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(Suppl 1):S1-S10.
341. Hawkins R, Hong S, Ulys A, Rolski J, Hong B, Sternberg C. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27(15S):5110.
342. 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.
343. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:1061-8.
344. Figlin R, Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(2):115-24.
345. Hawkins RE, Hong SJ, Ulys A, Rolski J, Hong B, Sternberg C. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27(15S):5110.
346. Hawkins RE, Hong S, Ulys A, Rolski J, Hong B, Sternberg C. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27(15S):5110.
347. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2006;24(18\_suppl):LBA4.
348. Calvo E, Maroto P, del Muro XG, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Esteban E, et al. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29 Suppl 1:1-10.
349. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *JNatl Cancer Inst*. 1993;85(8):622-32.
350. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995 Mar;13(3):688-96.
351. Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, et al. Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group

- (EORTC 30951). *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005 Jun 20;23(18):4172-8.
352. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, et al. IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *British journal of cancer*. 2001 Oct 19;85(8):1130-6.
353. NOVICK AC, CAMPBELL SC, Walsh PC RA, DE V, AJ W. *Renal Tumors. Campbell's Urology*,. Pennsylvania: Saunders Company Philadelphia 2003. p. 2672-731.
354. Giménez Bachs J, Donate Moreno MJ, Salinas Sánchez A, Lorenzo Romero J, Segura Martín M, Hernández Millán I, et al. Incidencia creciente en el carcinoma de células renales. *Actas Urológicas Españolas*. 2006;30(3):295-300.
355. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE, editors. *Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. Seminars in oncology*; 2006: Elsevier.
356. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2001;166(5):1611-23.
357. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175(4):1235-9.
358. Instituto-de-Salud-Carlos-III. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. In: Ministerio de Economía IyC, editor. Madrid, España: Ministerio de Economía, Industria y Competitividad; 2018.



## **VIII. ANEXOS**



## ANEXO 1

### **Abreviaturas utilizadas en el texto**

Anti-VEGF : anticuerpos antifactor de crecimiento endotelial vascular.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

AML: Angiomiolipoma.

APFIEQ-CyL : Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León.

AR: Artritis reumatoide.

BCG: Bacilo Calmette-Guerin.

CCR: Carcinoma de células renales.

CRCC: cáncer renal de células claras.

FDA: Food and Drug Administration.

FDG: fluoro-2-desoxi-D-glucosa.

EAU: Asociación Europea de Urología.

EMEA: Europe. Middle East and Africa.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FA: Fosfatasa alcalina.

HIF: Factor inducible por hipoxia.

HIFU: ablación focal por ultrasonidos de alta intensidad.

IECA: Inhibidores de la Enzima convertidora de la angiotensina.

IL-2: interleucina -2.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAAF: punción aspiración con aguja fina.

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PCR: proteína C reactiva.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

RCBP: Registros de Cáncer de Base Poblacional.  
RM: Resonancia magnética.  
SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.  
SNC: Sistema nervioso central.  
SSIGN: stage, size, grade, and necrosis.  
TAC: Tomografía axial computarizada.  
UCLA: Universidad de California-Los Angeles.  
UE: Unión Europea.  
UISS: UCLA Integrated Staging System.  
UICC: Union International Contra el Cáncer.  
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.  
VHL: Von Hippel – Lindau.  
VSG: Velocidad sedimentación globular.

## ANEXO 2

### Leyenda de figuras

Figura 1. Tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad de cáncer renal según género en los diferentes continentes.

Figura 2. Marcado subcostal anterior bilateral para incisión en Chevron.

Figura 3. Incisión de Chevron.

Figura 4. Exposición de riñón derecho y vesícula biliar.

Figura 5. Inicio de la disección de la cava por la parte más inferior en gran tumor de riñón derecho.

Figura 6. Disección de vena renal derecha de gran calibre.

Figura 7. Aplicación de pinzas de Satinsky sobre vena cava.

Figura 8. Colocación de campo quirúrgico para nefrectomía izquierda.

Figura 9. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 10. Distribución de la edad.

Figura 11. Media de la edad.

Figura 12. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) en la muestra general.

Figura 13. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC).

Figura 14. Media del Índice de Masa Corporal (IMC).

Figura 15. Distribución del Diámetro del tumor (cm) en muestra general.

Figura 16. Distribución del Diámetro del tumor (cm).

Figura 17. Media del Diámetro del tumor (cm).

Figura 18. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman I.

Figura 19. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman II.

Figura 20. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman III.

Figura 21. Relación entre el diámetro del tumor y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman IV.

Figura 22. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Fuhrman I.

Figura 23. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Fuhrman II.

Figura 24. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Fuhrman III.

Figura 25. Relación entre el Diámetro del tumor (cm) y evolución oncológica en el grupo Fuhrman IV.

Figura 26. Distribución del p TNM y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

Figura 27. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Fuhrman I.

Figura 28. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Fuhrman II.

Figura 29. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Fuhrman III.

Figura 30. Relación entre la edad y el estadio pTNM en el grupo Fuhrman IV.

Figura 31. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman I.

Figura 32. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman II.

Figura 33. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman III.

Figura 34. Relación entre el estadio pTNM y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo Fuhrman IV.

Figura 35. Distribución de la escala ASA en la muestra general.

Figura 36. Media de la Escala ASA.

Figura 37. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman I.

Figura 38. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman II.

Figura 39. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman III.

Figura 40. Relación entre la edad y la escala ASA en el grupo Fuhrman IV.

Figura 41. Distribución del sexo y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

Figura 42. Distribución de la edad en mujeres y hombres en G1

Figura 43. Distribución de la edad en mujeres y hombres en G2

Figura 44. Distribución de la edad en G3

Figura 45. Distribución de la edad en G4

Figura 46. Distribución de los síntomas de inicio y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

Figura 47. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

Figura 48 .Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos del grupo general y subgrupos G1,G2, G3 y G4.

Figura 49. Relación entre la vimentina positiva y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 50. Relación entre EMA (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 51. Relación entre CD10 (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 52. Relación entre CK7 (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 53. Relación entre Actina (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 54. Relación entre Actina (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 55. Relación entre Desmina (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 56. Relación entre Ecadherina (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 57. Relación entre la vimentina(+) y la evolución oncológica en el grupo general.

Figura 58. Relación entre EMA (+) y la evolución oncológica en el grupo general.

Figura 59. Relación entre CD10- y la evolución oncológica en el grupo general.

Figura 60. Relación entre CK7 (-) y la evolución oncológica en el grupo general.

Figura 61. Relación entre Actina (-) y la evolución oncológica en el grupo general.

Figura 62. Relación entre Actina (+) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 63. Relación entre Desmina (-) y la supervivencia vivo(1)/muerto(2) en el grupo general.

Figura 64. Relación entre Ecadherina (+) y la evolución oncológica en el grupo general.

Figura 65. Distribución de los Antecedentes médicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

Figura 66. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

Figura 67. Distribución de los tratamientos concomitantes y porcentajes en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1, G2, G3 y G4.

Figura 68. Distribución en porcentajes de la evolución oncológica en los grupos G1, G2, G3 y G4.

Figura 69. Supervivencia en G1 en meses (muerto=0, vivo=1).

Figura 70. Supervivencia en G2 en meses (muerto=0, vivo=1).

Figura 71. Supervivencia en G3 en meses (muerto=0, vivo=1).

Figura 72. Supervivencia en G4 en meses (muerto=0, vivo=1).

Figura 73. Comparación de supervivencia entre subgrupos G1, G2, G3 y G4

Figura 74. Relación entre los porcentajes de supervivencia y mortalidad en cada grupo.

Figura 75. Relación de porcentajes entre vivos y muertos en cada grupo.

## ANEXO 3

### Leyenda de tablas

Tabla 1. Tasas de incidencia y mortalidad por cáncer renal en países de la Unión Europea en 2008.

Tabla 2. Síndromes paraneoplásicos más frecuentes.

Tabla 3. Clasificación TNM del carcinoma de células renales.

Tabla 4. Clasificación del grado tumoral de Fuhrman.

Tabla 5. Clasificación WHO/OMS del cáncer de células renales.

TABLA 6. Respuesta del tumor renal al tratamiento con antiangiogénicos. Estudios más relevantes.

Tabla 7. Algoritmo predictor del desarrollo de metástasis tras la nefrectomía en paciente con CCR de células claras de acuerdo con el Mayo Scoring System.

Tabla 8.- Riesgo acumulado de desarrollo de metástasis (%) tras la nefrectomía en pacientes con CCR de células claras en función de los grupos definidos por la Mayo Scoring System.

Tabla 9. Principales protocolos de vigilancia según estadio tumoral publicados entre 1995-2005.

Tabla 10. Codificación de antecedentes patológicos.

Tabla 11. Edad en G1, G2, G3, G4.

Tabla 12. Índice de Masa Corporal (IMC) en G1, G2, G3, G4.

Tabla 13. Diámetro del tumor (cm) en G1, G2, G3 y G4.

Tabla 14. Distribución del p TNM en el grupo general.

Tabla 15. Comparación del p TNM y condiciones entre G1 y G2, G3, G4.

Tabla 16. Comparación del p TNM y condiciones entre G2 y G3, G4.

Tabla 17. Comparación del p TNM y condiciones entre G3 y G4.

Tabla 18. Escala ASA en G1, G2, G3 y G4.

Tabla 19. Distribución del sexo en el grupo general.

Tabla 20. Comparación del sexo y condiciones entre G1 y G2, G3, G4.

- Tabla 21. Comparación del sexo y condiciones entre G2 y G3, G4.
- Tabla 22. Comparación del sexo y condiciones entre G3y G4.
- Tabla 23. Edad en mujeres y hombres en G1.
- Tabla 24 Edad en mujeres y hombres en G2
- Tabla 25. Edad en mujeres y hombres en G3.
- Tabla 26. Edad en mujeres y hombres en G4
- Tabla 27. Distribución de los síntomas de inicio en el grupo general.
- Tabla 28. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.
- Tabla 29. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre G2 y G3, G4.
- Tabla 30. Comparación de los síntomas de inicio y condiciones entre G3y G4.
- Tabla 31. Distribución de los marcadores inmunohistoquímicos en el grupo general.
- Tabla 32. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.
- Tabla 33. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre G2 y G3, G4.
- Tabla 34. Comparación de los marcadores inmunohistoquímicos y condiciones entre G3y G4.
- Tabla 35.Tendencia de la relación positiva o negativa de los marcadores inmunohistoquímicos con la mortalidad cáncer específica.
- Tabla 36.Tendencia de la relación positiva o negativa de los marcadores inmunohistoquímicos con la progresión oncológica.
- Tabla 37. Distribución de los Antecedentes médicos en el grupo general.
- Tabla 38. Comparación de los Antecedentes médicos y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.
- Tabla 39. Comparación de los Antecedentes médicos y condiciones entre G2 y G3, G4.
- Tabla 40. Comparación de los Antecedentes médicos y condiciones entre G3 y G4.
- Tabla 41. Distribución de los Antecedentes quirúrgicos en el grupo general.

Tabla 42. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

Tabla 43. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre G2 y G3, G4.

Tabla 44. Comparación de los Antecedentes quirúrgicos y condiciones entre G3y G4.

Tabla 45. Distribución de los Tratamientos concomitantes en el grupo general.

Tabla 46. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

Tabla 47. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre G2 y G3, G4.

Tabla 48. Comparación de los Tratamientos concomitantes y condiciones entre G3y G4.

Tabla 49. Distribución de la Evolución oncológica en el grupo general.

Tabla 50. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

Tabla 51. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre G2 y G3, G4.

Tabla 52. Comparación de la Evolución oncológica y condiciones entre G3y G4

Tabla 53. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo general.

Tabla 54. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

Tabla 55. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre G2 y G3, G4.

Tabla 56. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones entre G3y G4.

Tabla 57. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo G1.

Tabla 58. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G1.

Tabla 59. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo G2.

Tabla 60. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G2.

Tabla 61. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo G3.

Tabla 62. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G3.

Tabla 63. Distribución del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía en el grupo G4.

Tabla 64. Comparación del Tratamiento del CRCC después de la nefrectomía y condiciones de supervivencia y recidivas en el grupo de pacientes del grupo general y subgrupos G4.

Tabla 65. Distribución de la mortalidad en el grupo general.

Tabla 66. Comparación de la mortalidad y condiciones entre G1 y G2,G3,G4.

Tabla 67. Comparación de la mortalidad y condiciones entre G2 y G3, G4.

Tabla 68. Comparación de la mortalidad y condiciones entre G3y G4.

Tabla 69. Mediana, media y error estándar en el análisis del IMC comparativo entre nefrectomías practicadas por distinta indicación

Tabla 70. Correlación diámetro tumor supervivencia

Tabla 71. Correlación diámetro tumor y evolución oncológica

Tabla 72. Tendencia de la relación positiva o negativa con la mortalidad cáncer específica.

Tabla 73. Correlación marcador inmunohistoquímico y supervivencia.

Tabla 74. Tendencia de la relación positiva o negativa con la progresión oncológica.

Tabla 75. Correlación marcadores inmunohistoquímicos y evolución oncológica

Tabla 76. Recomendaciones del SOGUG basadas en datos de fase III sobre el CCR avanzado o metastásico.