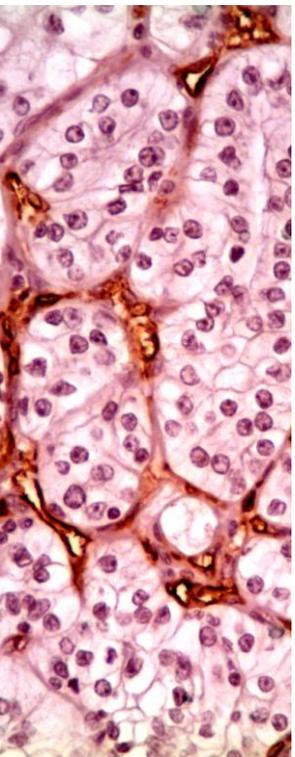
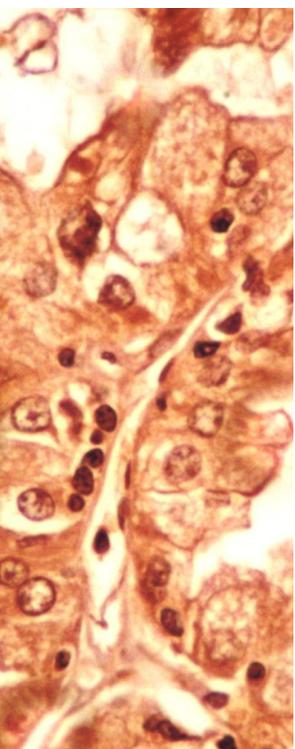


FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA



TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

**“DETERMINACIÓN DE LA MICRODENSIDAD VASCULAR
Y SU CORRELACIÓN CON EL ESTADIO TUMORAL EN
CARCINOMAS RENALES HUMANOS DE CELULAS CLARAS”**



- Autor: Méd. Pablo Francisco Colaci
- Directora: Prof. Dra. Ana María Inda
- Codirectora: Prof. Dra. Marcela García

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES RENALES	3
PRESENTACIÓN CLINICA	5
DIAGNÓSTICO	6
HISTOPATOLOGÍA DEL TUMOR DE CÉLULAS CLARAS	8
ESTADIFICACIÓN, INVASIVIDAD Y METASTASIS.....	12
<i>ESTADIOS DE ROBSON</i>	14
<i>TAMAÑO TUMORAL</i>	14
<i>EXTENSIÓN TUMORAL</i>	15
<i>GRADOS DE FUHRMAN</i>	18
INMUNOHISTOQUÍMICA.....	20
<i>CITOGENÉTICA</i>	20
<i>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TUMOR RENAL DE CÉLULAS CLARAS</i>	22
TRATAMIENTO.....	24
A-QUIRÚRGICO.....	24
B-INMUNOTERAPIA.....	26
C-TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA.....	27
PRONÓSTICO	28
ASPECTOS GENERALES DE LA ANGIOGÉNESIS	30
INTRODUCCIÓN.....	30
MECANISMO.....	30
EVALUACIÓN.....	31
SIGNIFICADO PRONÓSTICO.....	32
HIPÓTESIS	33
OBJETIVOS	34
OBJETIVO GENERAL.....	34
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
MATERIALES Y MÉTODO	36
ASPECTOS ÉTICOS	36
DISEÑO DEL ESTUDIO	36
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN, ELIMINACIÓN Y SESGO	37
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	37
CRONOLOGÍA DE LAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS.....	38
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EL GÉNERO	39

DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES SEGÚN LA EDAD.....	39
TECNICA QUIRÚRGICA	41
SOLICITUD DE MATERIAL AL SERVICIO DE PATOLOGÍA.....	43
PROCESAMIENTO DEL MATERIAL Y CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA.....	43
A-COLORACIÓN CON H-E.....	43
B-CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA	44
C-INMUNOMARCACIÓN CON ANTI-CD 34	44
D-METODOLOGÍA DE CONTEO DE MICROVASOS	45
E- INMUNOMARCACIÓN CON VEGF.....	47
DETERMINACIÓN DE LA SOBREVIDA POSOPERATORIA	48
METODOLOGÍA DE CONTROL POSOPERATORIO.....	48
TEST ESTADÍSTICOS SELECCIONADOS	49
FINANCIAMIENTO	50
RESULTADOS	51
A-ESTUDIOS DESCRIPTIVOS	51
TAMAÑO TUMORAL.....	51
LATERALIDAD Y TOPOGRAFÍA.....	51
PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	53
GRADO NUCLEAR DE FUHRMAN.....	54
INFILTRACIÓN	55
ESTADIFICACIÓN: TNM Y ROBSON	56
DENSIDAD MICROVASCULAR	58
INMUNOTINCIÓN PARA VEGF	58
SOBREVIDA POSOPERATORIA.....	60
B-ESTUDIOS CORRELACIONALES	61
CORRELACIÓN EDAD/TAMAÑO TUMORAL.....	61
CORRELACIÓN GÉNERO/ESTADIO TUMORAL SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM	61
CORRELACIÓN EDAD/ESTADIO TUMORAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM.	62
.....	62
CORRELACIÓN ENTRE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EL ESTADIO TUMORAL	63
SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM.....	63
CORRELACION TAMAÑO TUMORAL/GRADO HISTOLÓGICO DE FUHRMAN ..	64
CORRELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO TUMORAL Y LA MDV	65
CORRELACIÓN ENTRE MICRODENSIDAD VASCULAR Y GRADOS	
TUMORALES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM Y DE ROBSON	67
CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO NUCLEAR DE FUHRMAN Y LA MDV	69

CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y LOS GRADOS NUCLEARES DE FUHRMAN	71
CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y LA INFILTRACIÓN TUMORAL DE TEJIDOS VECINOS	72
CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y EL TAMAÑO TUMORAL	73
CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y LOS ESTADIOS TUMORALES DE ROBSON Y TNM	74
CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y LA MDV	75
C- ESTUDIOS ESTADÍSTICOS DE SUPERVIVENCIA	79
SUPERVIVENCIA GLOBAL	79
SUPERVIVENCIA CANCER ESPECÍFICA	80
SUPERVIVENCIA SEGÚN LA MANIFESTACIÓN INICIAL DEL TUMOR	81
SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN A LA MDV	82
SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL	83
SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL DE ROBSON	84
SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL TNM.....	85
SUPERVIVENCIA SEGÚN EL GRADO TUMORAL DE FUHRMAN	86
SUPERVIVENCIA SEGÚN LA INVASIÓN DE TEJIDOS VECINOS	87
SUPERVIVENCIA SEGÚN LA AFECTACIÓN VASCULAR TUMORAL	88
SUPERVIVENCIA SEGÚN LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF	89
DISCUSIÓN	92
1- RESPECTO A LA MDV	95
1-a. MDV Y SU CORRELACIÓN CON EL TAMAÑO TUMORAL.....	97
1-b. MDV Y SU CORRELACIÓN CON LOS GRADOS DE FUHRMAN	97
1-c MDV Y SU CORRELACIÓN CON LOS ESTADIOS TUMORALES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM Y DE ROBSON	97
2- RESPECTO A LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF	98
3- SOBREVIDA POSOPERATORIA Y SU RELACIÓN CON FACTORES PRONÓSTICOS	100
3-a RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO TUMORAL Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA	100
3-b RELACIÓN ENTRE LOS ESTADIOS TNM Y SOBREVIDA POSOPERATORIA	101
3-c RELACIÓN ENTRE LOS ESTADIOS DE ROBSON Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA	102

3-d RELACIÓN ENTRE LOS GRADOS DE FUHRMAN Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA	102
3-e RELACIÓN ENTRE LA INVASIÓN TUMORAL Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA	103
3-f RELACIÓN ENTRE LA MDV Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA	103
3-g RELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE VEGF Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA	104
CONCLUSIONES	105
CONSIDERACIONES FINALES	108
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	109

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) representa el cáncer urológico más letal, siendo también una de las neoplasias urológicas más frecuentes, siendo el tercer tumor genitourinario, detrás del cáncer de próstata y de vejiga. Su incidencia es mayor en hombres que en mujeres en relación 1,5/1, afectando con mayor frecuencia a varones de raza negra. Presenta una incidencia aumentada entre los 54-70 años, con un promedio a los 63 años (Parker, 2016), y variaciones según la región estudiada, siendo más frecuentes en países bálticos, Bielorrusia, República Checa, Eslovaquia y en individuos de raza negra estadounidenses, mientras que las tasas de incidencia más bajas se encuentran en la mayoría de las poblaciones de África y Asia. En Latinoamérica, el país con mayor incidencia es Brasil (Znaor, 2015). En la Argentina, el Carcinoma de Células Renales es la 9° causa de muerte por cáncer en varones y la 13° en mujeres (Knott, 2013), con una incidencia según la Organización Mundial de la Salud de 6,1 casos por 100.000 habitantes y una mortalidad por año de 3,4 casos por 100.000 habitantes para el año 2012.

Son bilaterales en el 1 % de casos, habiendo formas familiares y asociadas a alteraciones genéticas u otras lesiones neoplásicas y quísticas como Von Hippel-Lindau (VHL), enfermedad quística adquirida, enfermedad poliquística del adulto, esclerosis tuberosa (más frecuentemente angiomiolipoma, pero también carcinomas), neuroblastoma, leiomiomatosis cutáneo familiar y linfomas.

Las estimaciones para el año 2014 publicadas por la Asociación Americana de Cáncer, indican que el 3,8 % de todos los nuevos diagnósticos de cáncer, pertenecieron al riñón y a la pelvis renal, siendo el 85 % carcinomas renales (Siegel, 2014). Dentro de los carcinomas, aproximadamente el 70 a 75 % son de células claras (Thoenes, 1986), los cuales se originan a partir de las células epiteliales del ducto contorneado proximal (Yoshida, 1986). Dicha estirpe tumoral, según estudios realizados, se encuentra en franco aumento de su incidencia en las últimas décadas (Znaor, 2015; Jemal, 2007; Chow, 1999), pudiendo llegar a representar hasta el 84,5 % (Acosta Jiménez, 2015) y hasta el 90 % para otros autores (Simard, 2012). En Argentina, el Instituto de Oncología

Angel Roffo publica que los tumores de células claras son responsables de un 70 a 80 % del total de los carcinomas renales (Knott, 2013).

Algunos autores, atribuyen el aumento de la incidencia, únicamente al incremento de los diagnósticos incidentales en pruebas de imagen indicadas por otro motivo. Los tumores incidentales, se diferencian de los sintomáticos en que presentan en el momento de su diagnóstico un tamaño, un estadio, un grado y una frecuencia de metástasis más bajos (Ljungberg, 2007, Patard, 2002 y Decastro, 2008).

Entre el 25 y 30 % de los pacientes tienen metástasis al momento del diagnóstico y un 20 a 30 % tendrán recurrencia después del tratamiento aún con nefrectomía radical del tumor primario. Menos del 10 % de los pacientes con metástasis tienen una sobrevida mayor a 5 años (Coppin, 2004).

Diversos estudios han encontrado asociación entre determinados factores de riesgo y la probabilidad de desarrollar carcinomas renales (Lipworth, 2006). Entre dichos factores se encuentran el tabaquismo donde se ha evidenciado un aumento del 35 % en el riesgo de desarrollar RCC entre los fumadores, siendo este riesgo dosis-dependiente. Tras 10 años de abandonar el consumo de cigarrillos se ha observado una disminución del riesgo de un 30% en los varones (Ljungberg, 2007; Rini, 2009). La obesidad también aumenta el riesgo de padecer cáncer renal según lo hace el índice de masa corporal en ambos sexos (Rini, 2009; Calle, 2004). Se ha demostrado la asociación entre la hipertensión arterial con el desarrollo de cáncer renal en varios trabajos (Rini, 2009; Grossman, 2002; Grove 1991), mientras que otros factores postulados han sido la diabetes (Chang, 2014), exposiciones profesionales (cadmio, siderurgia, derivados del petróleo, etc.), trasplante (con un aumento del 100% de riesgo en riñón nativo) y pacientes en hemodiálisis con displasia multiquística adquirida. Asimismo, se han descrito factores protectores del carcinoma renal como el consumo moderado de alcohol, la ingesta de frutas, verduras y carotenos, la práctica de actividad física regular y el tratamiento con estatinas (Rini, 2009; Lee, 2007; Chow, 2007).

La mayor concienciación de la población frente a los síntomas, la estructura sanitaria y el elevado grado de refinamiento que han alcanzado las técnicas de imagen, hacen que cada vez más casos se detecten en un estadio temprano, confinados al riñón. Esta circunstancia ha hecho posible el desarrollo

en los últimos tiempos técnicas de crioablación o de ablación por radiofrecuencia y por vía laparoscópica que minimizan los efectos de la cirugía convencional y obtienen buenos resultados (Park, 2007).

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES RENALES

Respecto a las clasificación de las neoplasias renales, la misma ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas, desde las clasificaciones de la OMS en 1981 (Mostofi, 2012) y de Mainz en 1986 (Thoenes, 1986), hasta las de Heidelberg (Kovacs, 1997) y Rochester (Störkel, 1997), y la de la OMS en 2004 (Eble, 2004), han sido muchos los cambios, debidos a un mejor conocimiento de las neoplasias renales, su morfología, pronóstico, características genéticas y moleculares. La morfología sola es insuficiente para clasificar los tumores renales. En este sentido son varios los autores que demuestran la utilidad de ampliar la clasificación en base a su perfil molecular (Yang, 2006). Dicho aumento en el número de posibilidades diagnósticas tiene una manifiesta importancia a la hora de evaluar el pronóstico y el desarrollo de terapias dirigidas para los subtipos específicos (Higgins, 2009).

Recientemente, se ha publicado el consenso de Vancouver de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP), luego de tener en consideración nuevos conocimientos respecto a la patología, epidemiología y genética, proporcionando la base para la gran parte de la clasificación de los tumores renales 2016 de la OMS (**Tabla I**) (Moch, 2016).

Tabla I. Clasificación histológica de tumores renales (OMS). Traducida al español.

Título Original: "WHO classification of tumours of the Kidney"

Recuperado en Inglés de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283816002062>

<p>Tumores de células renales</p> <p>Carcinoma renal de células claras Multilocular quístico de bajo potencial maligno Carcinoma papilar Carcinoma renal asociado a leiomiomatosis hereditaria Carcinoma de células cromóforas Carcinoma de túbulos colectores Carcinoma medular Carcinoma por deficiencia de succinato deshidrogenasa Carcinoma tubular mucinoso Carcinoma tubuloquístico Enfermedad quística adquirida asociada a carcinoma renal Carcinoma papilar de células claras Carcinoma de células renales sin clasificar Adenoma papilar Oncocitoma</p> <p>Tumores metanéfricos</p> <p>Adenoma metanéfrico Fibroadenoma metanéfrico Tumor estromal metanéfrico</p> <p>Nefroblásticos y quísticos en niños</p> <p>Restos nefrogénicos Nefroblastoma Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado Nefroma quístico pediátrico</p> <p>Tumores mesenquimales</p> <p>Tumores mesenquimales en niños Sarcoma de células claras Tumor rabdoide Nefroma mesoblástico congénito Tumor renal osificante de la infancia</p>	<p>Tumores mesenquimales</p> <p>Leiomioma Angiosarcoma Rabdomiosarcoma Osteosarcoma Sarcoma sinovial Sarcoma de Ewing Angiomiolipoma Angiomiolipoma epiteloide Leiomioma Hemangioma Linfangioma Hemangioblastoma Tumor de células yuxtglomerulares Tumor del intersticio renomedular Schwannoma Tumor fibroso solitario</p> <p>Tumores mixtos epitelio-estromales familiares</p> <p>Nefroma quístico Tumor mixto epitelial y estromal</p> <p>Tumores neuroendócrinos</p> <p>Tumor neuroendocrino bien diferenciado Carcinoma neuroendocrino de células grandes Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas Feocromocitoma</p> <p>Otros tumores</p> <p>Neoplasias renales hematopoyéticas Tumor de células germinales</p> <p>Tumores metastásicos</p>
---	--

PRESENTACIÓN CLINICA

Los carcinomas renales de células claras, son de gran interés debido a su potencial crecimiento e invasividad, inclusive antes de manifestarse clínicamente. Entre el 40 y el 60 % se detectan en forma incidental, por pruebas diagnósticas solicitadas por otro motivo, siendo únicamente el 6-10 % de los cánceres los que se manifiestan con uno o varios síntomas de la tríada clásica: hematuria, masa palpable en flanco y dolor lumbar.

Se postula estadísticamente, que el 78 % de los tumores <3 cm son descubiertos incidentalmente, mientras que los que superan los 5 cm son diagnosticados debido a algún tipo de síntomas (Guðmundsson, 2011).

Otras formas de presentación del carcinoma de células renales son sus variados síndromes paraneoplásicos, que llevaron a denominarlo “el tumor de los clínicos” o “el gran simulador”. Estos síndromes dependen del tamaño tumoral y también de la presencia y localización de las metástasis. La hipertensión arterial (asociada a la producción de renina) y la fiebre (liberación de citoquinas) son los más frecuentes. También puede ocurrir una alteración de la función hepática (síndrome de Stauffer: elevación de fosfatasa alcalina, aminotransferasas, leucocitopenia, fiebre y áreas de necrosis hepática sin metástasis en este órgano), eritrocitosis (por secreción inadecuada de eritropoyetina) e hipercalcemia (por secreción tumoral de proteína símil PTH). Un 10-40% de los cánceres de riñón presentan dichos síndromes paraneoplásicos, secundarios a la respuesta inmune al tumor o por producción hormonal tumoral. También puede manifestarse con anemia, amiloidosis o galactorrea (Paganini, 2012).

En 1 de cada 35.000 personas se relaciona con la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), síndrome neoplásico hereditario caracterizado por hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, carcinoma renal de células claras, y feocromocitoma. El carcinoma renal de células claras asociado a la enfermedad de VHL es bilateral y se desarrolla en personas más jóvenes de lo habitual, con mejor pronóstico que el tipo convencional. También pueden asociarse a esta enfermedad quistes viscerales (pancreáticos y

renales), y una serie amplia de tumores (carcinomas renales de células claras, feocromocitomas adrenales, tumores del saco endolinfático, del ligamento ancho, del epidídimo, y tumores de los islotes pancreáticos) (Maher, 1997).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa principalmente en hallazgos incidentales en estudios por imágenes, sobre todo mediante estudios ecográficos. Posteriormente para una mejor evaluación de su tamaño e invasión local o a distancia, se recurre a otros estudios como la tomografía axial computada con contraste endovenoso (**Figura 1**), la cual permite además detectar un realce de la masa tumoral durante la administración de contraste.

La Radiografía de tórax, es un método sencillo que permite valorar el estado pulmonar y evaluar la presencia de posibles metástasis, cuya sospecha se confirmará con una tomografía computada de tórax (**Figura 2**).



FIGURA 1. TAC de abdomen que muestra tumor renal izquierdo de 13 cm de diámetro.

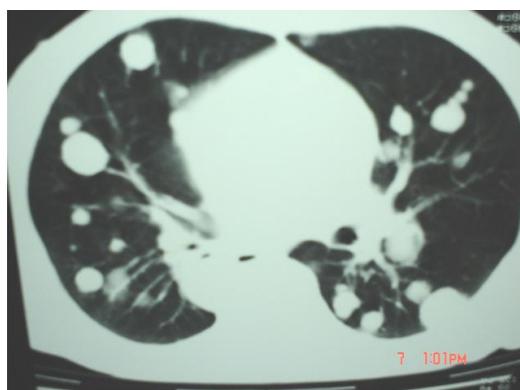


FIGURA 2. Izquierda: Radiografía de tórax donde se evidencia la presencia de múltiples nódulos pulmonares metastásicos, secundarios a carcinoma renal de células claras. Derecha: TAC de tórax, confirmando la presencia de metástasis pulmonares bilaterales.

Se recurre a la resonancia magnética nuclear para valorar la afectación de la vena cava por trombosis, o en casos de masas indeterminadas en TAC. También es útil para visualizar la ubicación del pedículo renal y la presencia de vasos accesorios de tal forma que durante la nefrectomía se facilite la ligadura de los mismos (**Figura 3**). También se solicita en los casos de pacientes con alergias a contrastes yodados.

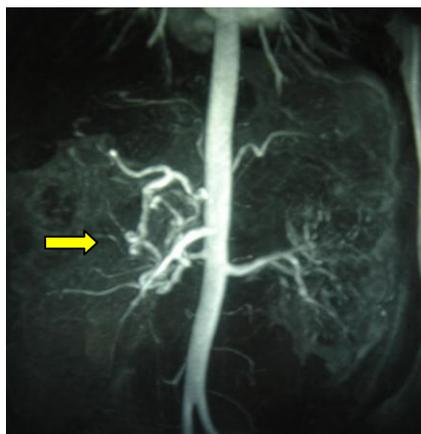


FIGURA 3. Resonancia magnética nuclear mostrando hipervascularización en la topografía del riñón derecho (flecha), por la presencia de una masa tumoral.

HISTOPATOLOGÍA DEL TUMOR DE CÉLULAS CLARAS

El tumor de células claras, también conocido como “Hipernefroma”, es el tipo más común de carcinoma de células renales, correspondiendo aproximadamente al 75 % de todas las neoplasias epiteliales renales que son resecaadas (benignas y malignas) y entre el 70 y 80 % de los tumores malignos según diferentes estadísticas (Knott, 2013; Znaor, 2015). A causa de su color amarillento y la semejanza de sus células con las células claras de la corteza suprarrenal, se pensó en un principio que derivaban de restos suprarrenales, pero actualmente se sabe que nacen del epitelio tubular renal (Kumar, 2008).

A nivel macroscópico, son lesiones usualmente solitarias y unilaterales que ocupan la corteza, pero al crecer, terminan remplazando al menos parcialmente la médula y se extienden al tejido perirrenal. Al corte el tumor tiene un aspecto muy variable; hay áreas amarillas o cafés y zonas pálidas; con mucha frecuencia hay cambios quísticos, necrosis y hemorragia. Pueden hallarse también áreas fibrosas y de aspecto hialino (**Figuras 4, 5 y 6**). Cuando hay zonas anaplásicas o sarcomatoides el aspecto es más sólido y puede ser blanquecino como "carne de pescado". Ocasionalmente, el carcinoma de células claras está constituido por quistes hasta el punto de ser confundido con lesiones no tumorales. Se trata de la variante multilocular, un subtipo de carcinoma

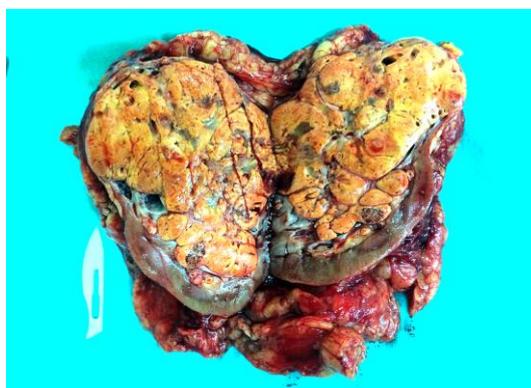


Figura 4. Carcinoma de células claras.
Aspecto macroscópico clásico.
Hospital “Evita Pueblo” de Berazategui.



Figura 5. Carcinoma renal de células claras
Imagen anterior ampliada.
Hospital “Evita Pueblo” de Berazategui.

de células claras raro y de bajo grado (López, 2008), cuyo tamaño al momento del diagnóstico es inferior a 5 cm, en comparación a la forma convencional con un promedio de 7,4 cm. Raramente recidivan o generan metástasis (Suzigan, 2006). A nivel microscópico es característico encontrar una población sólida de células claras con membrana citoplasmática definida (**Figura 7**).



Figura 6. Carcinoma de células claras multifocal, con varias formaciones nodulares de pequeño tamaño. Hospital “Evita Pueblo” de Berazategui.

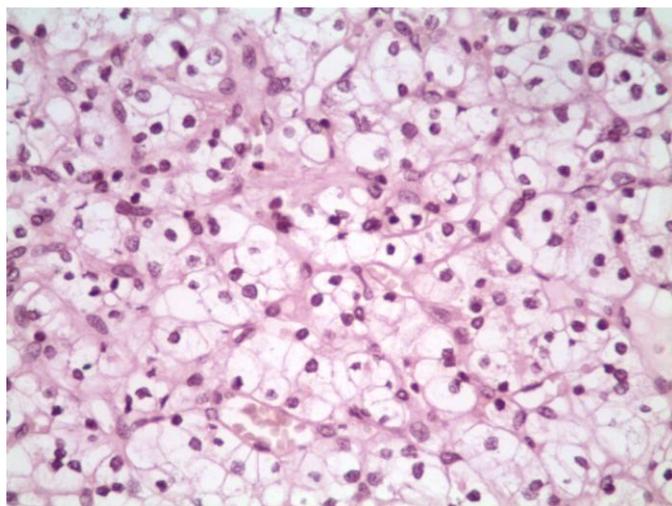


Figura 7. Carcinoma convencional de células claras. Citoplasma amplio y de aspecto vacío, núcleos centrales y límites celulares bien definidos, pero sin el reforzamiento de las membranas citoplasmáticas visto en los cromóforos. Presentan una rica red vascular. (H&E, X400). Cátedra de Histología y Embriología “A”.

El aspecto claro del citoplasma se debe a la presencia de glucógeno y lípidos. En ocasiones las células muestran citoplasmas débilmente eosinófilos en torno al núcleo, circunstancia observada en casos de alto grado nuclear. Si este cambio eosinofílico del citoplasma es muy extenso, pueden plantearse dudas

diagnósticas iniciales con el carcinoma renal de células cromóforas (López, 2008).

El patrón de distribución de las células es muy variable entre tumores, y en diferentes áreas del mismo tumor pueden visualizarse disposiciones alveolares, trabeculares, sólidas, tubulares o microquísticas. El estroma intratumoral contiene numerosos vasos sanguíneos de pared delgada, esta rica red vascular es una característica importante en el diagnóstico diferencial, ya que otros tumores no suelen tenerla. Con frecuencia, los espacios tubulares y microquísticos pueden contener material seroso eosinofílico o sangre. Es frecuente encontrar necrosis y áreas de hemorragia. Las células pueden contener en su citoplasma glóbulos hialinos o hemosiderina. En algunos casos pueden encontrarse áreas focales de aspecto papilar, sin embargo, ocasionalmente, hay tumores extensamente papilares, en estos casos es difícil saber la importancia de este aspecto, algunos autores han considerado que cualquier lesión papilar con células claras debe llamarse carcinoma de células claras y otros han considerado el porcentaje de lesión con disposición papilar como un aspecto crucial en el diagnóstico (>50 % ó >75 % con aspecto papilar sería carcinoma papilar, así tenga células claras). Para conocer cómo deben clasificarse estas lesiones deberemos esperar más estudios citogenéticos y/o clínicos. La diferenciación del tumor de células claras con otros tipos tumorales presentes en el riñón es relevante debido a que presentan diferente comportamiento clínico (Osunkoya, 2009).

Alrededor de un 10 % de carcinomas de células renales convencionales presentan transformación sarcomatoide, haciendo más sombrío su pronóstico. Cuando el porcentaje de tumor con áreas sarcomatoides es mayor del 50 % el pronóstico es significativamente peor. En pocos casos hay características citológicas "rabdoides": células grandes con núcleo excéntrico y citoplasma con material eosinofílico vagamente nodular; esta característica también se correlaciona con peor pronóstico en cualquiera de los carcinomas renales. Así mismo, la presencia de necrosis, ha sido también considerada un importante factor predictor de supervivencia, asociándose a mayor tamaño tumoral, afectación ganglionar y metástasis, así como grados indiferenciados y peor performance status. La supervivencia cáncer-específica a los cinco años

desciende del 75 % en aquellos tumores sin necrosis hasta el 36 % en los que la poseen (Lam, 2005).

El carcinoma renal de células claras asociado a la enfermedad de VHL es macroscópicamente sólido-quístico, multifocal y bilateral, de bajo grado histológico. En general son tumores confinados al riñón. Las paredes de los quistes que lo constituyen son fibrosas y están tapizadas por una o varias capas de células malignas que en oportunidades pueden estar ausentes, mostrando paredes desnudas o recubiertas de material fibrino-hemático. A veces las células malignas se encuentran 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. Suele presentar cápsula fibrosa gruesa. Las células son poligonales y contienen un núcleo hiper cromático, sin nucléolo aparente (**Figura 8**). El perfil inmunohistoquímico es similar a los carcinomas de células claras esporádicos.

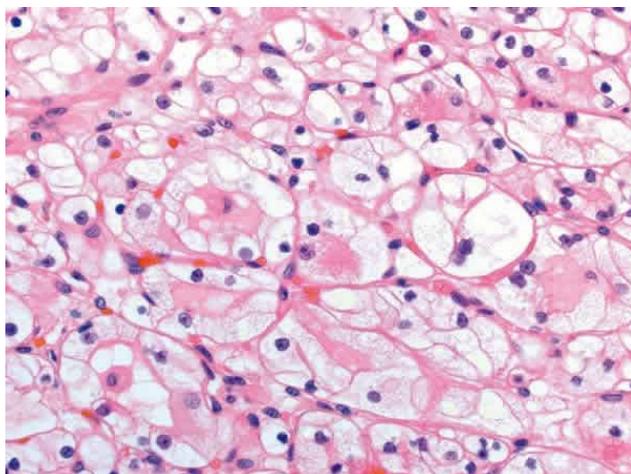


Figura 8. Detalle citológico de un carcinoma renal de células claras asociado a enfermedad de Von Hippel-Lindau mostrando bajo grado celular (Hematoxilina-Eosina, x400).

ESTADIFICACIÓN, INVASIVIDAD Y METASTASIS

Durante la estadificación tumoral, se evalúan un grupo de factores tales como el tamaño tumoral y su extensión, tanto local, ganglionar y vascular, como metastásica. Dichos factores, son agrupados en la clasificación tumor-ganglio-metástasis (TNM). El sistema TNM un método de estadificación que se ha basado en grandes estudios multicéntricos con altos niveles de evidencia, con el fin de facilitar decisiones terapéuticas. Se han llevado a cabo múltiples revisiones de series de carcinomas de células renales con el fin de evaluar la validez de la clasificación. Este sistema es una herramienta importante tanto para investigadores como para clínicos, siendo definido como uno de los predictores de supervivencia más seguros (Francisco, 2011). Dicha clasificación, ha sufrido múltiples actualizaciones, siendo una de las últimas publicadas, la de la unión europea de urología del año 2009 (Sobin, 2009) (**Tabla II**). Así mismo, en el año 2010, la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su séptima edición, publica cambios en la clasificación TNM, respecto a la del año 2002, ratificando al igual que la clasificación de la Unión Europea, que el estadio T2 se subdivide en T2a (tumores entre 7 cm y 10 cm de tamaño) y T2b (tumores mayores a 10 cm), ambos confinados al riñón. La infiltración de la glándula suprarrenal ipsilateral se reclasifica como T4 (si infiltra por contigüidad) y como M1 (si no lo hace por contigüidad). La afectación de la vena renal se reclasifica como T3a y agrega además, que la invasión de los ganglios se simplifica a N0 (si no se encuentran afectados) y N1 (cuando son positivos, independientemente del número) (Edge, 2010).

Tabla II. Sistema de estadificación TNM para determinar estadio del carcinoma renal. Unión Europea de Urología. Año 2009. Recuperado de <http://uroweb.org/wp-content/uploads/02-GUIA-CLINICA-SOBRELA-CARCINOMA-RENAL.pdf>

T-	Tumor primario		
TX	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	Ausencia de datos de tumor primario		
T1	Tumor ≤ 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T1a	Tumor ≤ 4 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T1b	Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm en su dimensión máxima		
T2	Tumor > 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T2a	Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm en su dimensión máxima		
T2b	Tumor > 10 cm limitado al riñón		
T3	El tumor se extiende a venas importantes o invade directamente las glándulas suprarrenales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota		
T3a	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o sus ramas segmentarias (con músculo) o el tumor invade la grasa perirrenal o del seno renal (peripélvica) pero no sobrepasa la fascia de Gerota		
T3b	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma		
T3c	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava		
T4	El tumor invade sobrepasando la fascia de Gerota (incluida la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsilateral)		
N-	Ganglios linfáticos regionales		
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales		
N1	Metástasis en un sólo ganglio linfático regional		
N2	Metástasis en más de un ganglio linfático regional		
M-	Metástasis a distancia		
M0	Ausencia de metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Agrupación en estadios TNM			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier T	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier T	M1

Los pacientes con tumores organoconfinados presentan un mejor pronóstico en relación a los que sufren enfermedad diseminada. Evaluando la implicancia pronóstica del estadiaje establecido por la clasificación TNM, un análisis multivariante muestra que la supervivencia se encuentra significativamente relacionada con él. De esta forma, la supervivencia cáncer específica a los 5 años para los pacientes en estadio I se sitúa en el 94 %, 74 % para el II, 67 % para el III y 32 % para el estadio IV (Tsui, 2000).

ESTADIOS DE ROBSON

Robson y col. (1963), proponen una clasificación basada en hallazgos patológicos y factores pronósticos (**Tabla III**). Aunque dicha clasificación es una de las más antiguas, presenta gran aceptación en la práctica clínica, por lo cual continúa publicándose junto a la clasificación TNM.

Tabla III. Clasificación de Robson.

Etapa	Características
I	Confinado al parénquima renal
II	Invade grasa perirrenal
III A	Afecta vena renal o vena cava inferior
III B	Invade ganglios linfáticos regionales
III C	Afecta vasos locales y ganglios regionales
IV A	Invade órganos vecinos
IV B	Metástasis a distancia

TAMAÑO TUMORAL

Según la clasificación TNM 2009, el límite de 4 cm clasifica al tumor como T1a o T1b, con las correspondientes implicancias en las decisiones quirúrgicas y de seguimiento posterior, dado que la seguridad y eficacia de la cirugía ahorradora de nefronas (Nefrectomía parcial o tumorectomía) según estudios multicéntricos, se encuentra demostrada para tumores menores de 4 cm (Patard, 2004). Por otro lado, emerge una corriente que aboga por elevar el límite del tamaño tumoral de 4 hasta 7 cm para la decisión de cirugía conservadora, en base a la ausencia de diferencias pronósticas significativas. Un estudio publicado por Leibovich et al. (2004), que incluía 932 pacientes con carcinomas renales entre 4 y 7 cm sometidos a tratamiento quirúrgico, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sometidos a cirugía conservadora o radical, por lo que concluye que la cirugía conservadora en paciente con este tamaño tumoral no ensombrece el pronóstico. En líneas

generales, en estudios multivariantes, el tamaño tumoral suele mostrarse como una variable pronóstica independiente (Dall'Oglio, 2007).

EXTENSIÓN TUMORAL

El grado de extensión de los carcinomas renales compromete su pronóstico. Múltiples estudios muestran datos sobre las diferencias pronósticas en relación a la afectación de la cápsula renal, del sistema colector, de la grasa perirrenal, la glándula suprarrenal y componentes vasculares o ganglionares.

1-Afectación de la cápsula/sistema colector

La afectación de la cápsula renal y del sistema colector, fueron analizadas para evaluar la influencia pronóstica de estos dos factores, en los tumores de estadios iniciales (I y II). Una serie estudiada de 519 casos, publica que la afectación de la cápsula renal (invasión pero sin penetración) y del sistema colector son factores pronósticos independientes, hasta tal punto que cuando existe alguna de ellas la supervivencia de los T1 N0 M0 y los T2 N0 M0 no alcanzan diferencias significativas en relación a los T3a N0 M0. Respecto a la invasión capsular, la proporción de pacientes libres de enfermedad a los 5 años varía del 75.6 % de aquellos con invasión al 86.9 % en los que no la presentan. En cuanto a la afectación del sistema colector, esta proporción varía del 56.9 % en los que la sufren al 86.3 % en los que no está presente (Klatte, 2009).

2-Afectación de la grasa perirrenal y glándula adrenal

La invasión de la grasa perirrenal y de la glándula adrenal, ensombrece significativamente el pronóstico, encontrando una supervivencia a los 5 años del 36 % para los casos con afectación de la grasa, reduciéndose al 0 % en los casos con afectación adrenal (Han, 2003).

3-Afectación vascular

La invasión vascular puede ser micro o macroscópica. La existencia de invasión microscópica se muestra como un factor pronóstico independiente desfavorable. Posee un pronunciado efecto negativo sobre el periodo libre de recurrencia, incluso en los pacientes con estadios bajos, pudiendo, en estos casos, descender la supervivencia a los cinco años desde el 90 % de aquellos que no la presentan hasta el 45 % de los que la poseen. En relación al desarrollo de metástasis, un 50 % de los afectados por invasión microvascular las desarrolla frente al 5 % de los casos con ausencia de la misma (Madbouly, 2007).

La afectación vascular macroscópica viene dada por la tendencia del carcinoma renal a crecer intraluminalmente en el sistema venoso, fundamentalmente hacia la vena renal y cava inferior (**Figura 9**). Puede hallarse en torno al 10 % de los casos diagnosticados y su existencia clásicamente se ha asociado a mayor recurrencia y disminución de la supervivencia tras la cirugía, aunque existen publicaciones en pro y en contra de esta afirmación.



Figura 9. Carcinoma renal de células claras. Se toma con el extremo de la pinza un trombo tumoral macroscópico en la vena renal.
Hospital ZGAD "Evita Pueblo" de Berazategui.

De esta forma, Kim y col. (2004), demuestran que a los 3 años el 78 % de los casos sin afectación vascular sometidos a nefrectomía se encontrarían libres de enfermedad, frente al 60 % de los que presentaban trombo en vena renal, 46 % en la cava infradiafragmática y 34 % en cava supradiafragmática. Muy probablemente estos resultados tengan una estrecha relación con la experiencia del equipo en esta compleja cirugía, y siempre en ausencia de invasión de la pared vascular por el trombo, dado que este hecho empobrecería el pronóstico descrito (Moinzadeh, 2004).

4-Afectación ganglionar

La invasión ganglionar produce indudablemente impacto en la supervivencia de los pacientes. La incidencia de ganglios positivos, se asocia con metástasis a distancia y afectación venosa (Pantuck, 2004). Otras publicaciones no conceden una supervivencia mayor al 10 % a los cinco años a estos pacientes (Lam, 2005). En un trabajo, Delahunt B y col, sostienen que la presencia de infiltración linfática intrarrenal, es un predictor de la presencia de invasión de los ganglios linfáticos regionales (Delahunt, 2009).

5-Metástasis a distancia

La diseminación metastásica podríamos calificarla como el peor factor pronóstico. El pulmón, los ganglios linfáticos, el hígado, el hueso y el cerebro son los sitios más frecuentes de metástasis. La supervivencia cáncer-específica se sitúa entre el 5-10 % a los 5 años y el 0-7 % a los 10 años (Lohse, 2005).

GRADOS DE FUHRMAN

Además del estadio, en todos los carcinomas de células renales debemos determinar el grado de Fuhrman, un grado exclusivamente nuclear que ha demostrado buena correlación con el pronóstico (Fuhrman, 1982) (**Tabla IV**). La graduación se hace de acuerdo con el área de mayor grado nuclear, así sea muy pequeña. El grado nuclear más frecuente es 2 o 3 de Fuhrman; se encuentra grado 4 en 5-10 % de casos y grado 1 en menos del 10 % (Algaba, 2004) (**Figura 10**).

Tabla IV. Grado nuclear de Fuhrman

Grado 1. Núcleos redondos, uniformes (aprox. 10 micras); nucléolos no visibles o inconspicuos a 400X
Grado 2. Núcleos más grandes (aprox. 15 micras) con contornos irregulares; se ven pequeños nucléolos a 400X
Grado 3. Núcleos más grandes (aprox. 20 micras) 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)

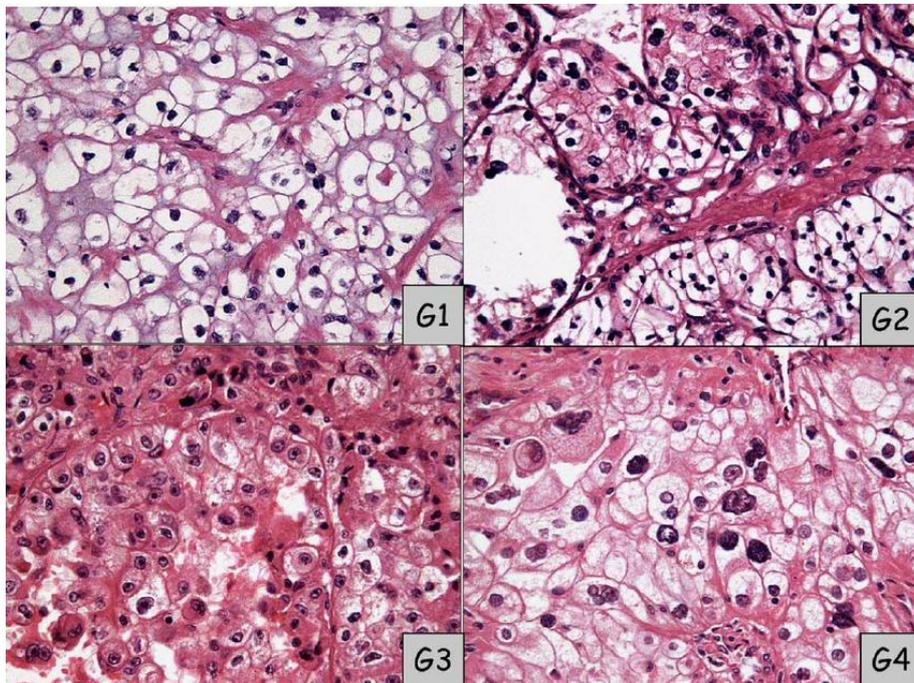


Figura 10. Grados nucleares de Fuhrman. Recuperado de https://www.researchgate.net/figure/8659930_fig2_Fig-2-Fuhrman-'s-nuclear-grading-of-renal-cell-carcinoma

Este sistema de clasificación ha sido validado para los carcinomas renales de células claras y para el carcinoma papilar. Todavía no se recomienda su uso para otros tipos de tumores debido al pequeño número de casos notificados (Moch, 2016).

En relación a dicho grado nuclear la supervivencia varía de forma significativa, pero con amplias diferencias según las series analizadas; de esta forma la supervivencia a los cinco años puede oscilar de la siguiente forma: grado 1: 50 a 100 %, grado 2: 30 a 94 %, grado 3: 10 a 80 % y grado 4: 9 a 66 % (Novara, 2007). Estas diferencias entre series, pueden estar justificadas por la variabilidad inter-observadores, la existencia de más de un grado nuclear en un mismo tumor y las variadas formas y protocolos de procesamiento de las muestras, influyendo los materiales de fijación y la gran heterogeneidad de este tipo de tumores, además de la falta de estandarización en cuanto al porcentaje mínimo de tumor de alto grado necesario para clasificarlo como tal. No obstante, a pesar de esta disparidad de datos, el grado nuclear ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en estudios multivariantes (Rioux-Leclercq, 2006). El problema que surge del empleo de los grados de Fuhrman es su complejidad, lo que conlleva una difícil reproducibilidad. No obstante, en los últimos años se han publicado modificaciones a esta clasificación para hacerla más sencilla sin perder su valor pronóstico. Estas nuevas clasificaciones son: la de "Ficarra", que agrupa los grados I y II en una sola categoría manteniendo independientes el III y IV, y la de "Zisman", que agrupa los grados I y II en una categoría y el III y IV en otra. La categorización en dos o tres grupos del grado de Fuhrman mantiene la capacidad predictiva sobre la supervivencia libre de progresión y cáncer-específica (Moran, 2012).

INMUNOHISTOQUÍMICA

Por inmunohistoquímica (IHQ) se ha demostrado que los carcinomas renales convencionales tienen diferenciación hacia epitelio del túbulo proximal. No hay tinción citoplasmática con la técnica de hierro coloidal de Hale (sí en carcinoma cromóforo). 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. Esta doble tinción es característica, siendo un dato importante a la hora de valorar el origen tumoral en una metástasis a distancia de un primario desconocido. También expresan antígeno de membrana epitelial (EMA), antígeno del CCR (RCC), CD10, MUC1 y MUC3. Hay negatividad para inhibina y A103 (positivos en carcinoma adrenal) y para CK7 en la mayoría de casos (suele ser positiva en cromóforos). Resultan negativas la CK7, CK14, 34betaE12, CK20, parvalbúmina, CD117, racemasa (p504S) y la e-cadherina (Zhou, 2005).

El Ki67, ha demostrado que su mayor expresión, se correlaciona con peor pronóstico de supervivencia (Tollefson y col. 2007).

El VEGF se expresa de distinta forma según el tipo celular de carcinoma renal (Jacobsen, 2006). La expresión elevada en el carcinoma de células claras se correlacionaría con supervivencias más cortas, al igual que en los de tipo papilar, identificando de esta manera a los tumores con pronóstico más adverso (Ljungberg, 2006 y Yildiz, 2004). Concretamente la expresión de los receptores tipos 1 y 2 se relaciona con la presencia de metástasis, y la expresión de receptor tipo3 con invasión ganglionar (Lam, 2005).

CITOGENÉTICA

Más del 90 % de los carcinomas renales de células claras muestran la típica alteración citogenética en el brazo corto del cromosoma 3 (Anglard, 1991), pudiendo encontrarse desde pérdidas completas del brazo hasta translocaciones o deleciones (Yoshida, 1986). De hecho, entre el 30 % y el 56 % de los carcinomas renales de células claras esporádicos tienen mutaciones en el gen

de VHL y hasta el 19 % tienen silenciamiento de mismo (Foster, 1994; Bottaro, 2005). La mayoría de los casos se caracteriza por la pérdida bi-alélica del gen VHL, seguido por mutaciones en los reguladores epigenéticos, genes que implican un papel integral para la remodelación de la cromatina en los tumores renales de células claras (Apsotoli, 2016).

El gen VHL fue localizado y descrito por primera vez en 1988 por Seizinger y cols. (Seizinger, 1988) en el brazo corto del cromosoma 3. Es un gen oncosupresor que codifica una proteína responsable de la acción antitumoral. En condiciones normales, la proteína produce la inactivación de los factores inductores de hipoxia (HIF). Su ausencia, por el contrario, hace que los HIF induzcan la activación transcripcional de una amplia serie de factores reguladores de la angiogénesis, del crecimiento y del ciclo celular, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular, la eritropoyetina y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, entre otros (**Figura 11**). 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 (Kim, 2004 y Sufan, 2004).

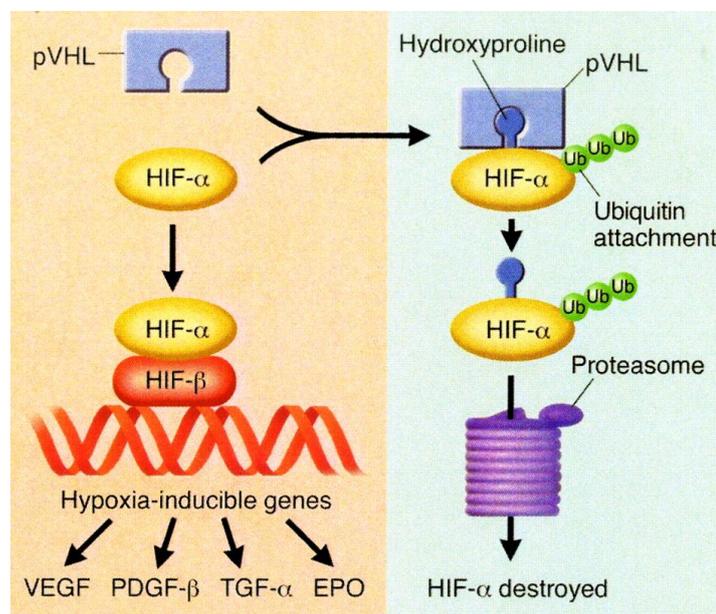


Figura 11. Enfermedad de VHL. Mecanismo molecular: ante la ausencia de la proteína antioncogénica codificada por el gen VHL, se activan los factores inductores de hipoxia.

Recuperado de <http://flipper.diff.org/app/pathways/1169>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TUMOR RENAL DE CÉLULAS CLARAS

El carcinoma de células claras tiene un aspecto microscópico poco confundible, caracterizado por poseer citoplasmas claros, núcleos redondeados, y formar masas celulares. En su gran mayoría positivos para CD10 (**Figura 12**). No obstante, en algunos casos puede ser difícil distinguirlo de un carcinoma cromóforo y de un oncocitoma (Algaba, 2006)

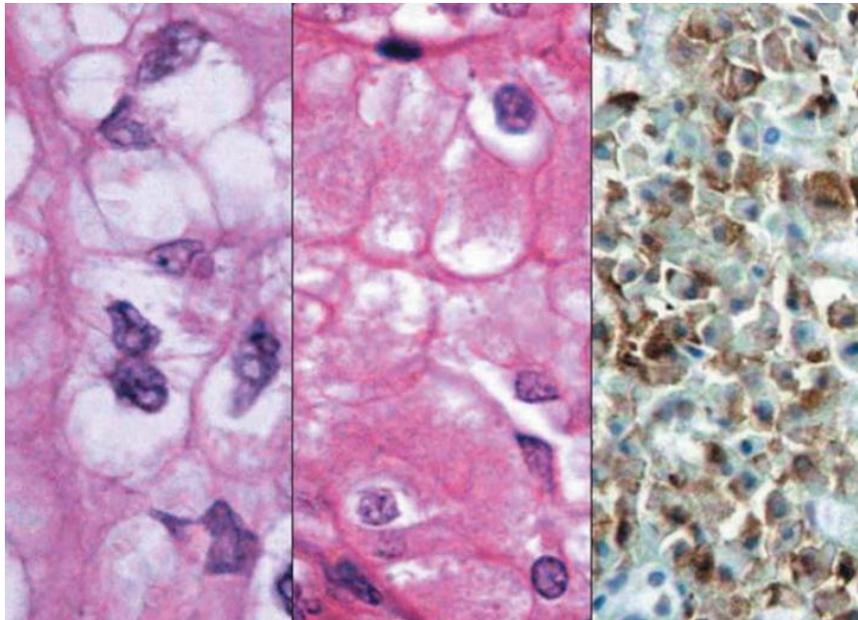


Figura 12. Izquierda: Carcinoma de células claras convencional x400. Centro: Carcinoma de células eosinófilas x400. Derecha: expresión de CD10 en un tumor de células claras. X200 (Algaba, 2006).

Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062006004400005#f1

Las características que diferencian las células cromófobas de las células claras descritas son el mayor tamaño celular, el aspecto poliédrico con membrana citoplasmática de mayor grosor y buena delimitación (que le dan un aspecto de célula vegetal), con halo claro perinuclear. Esta típica célula puede tener un citoplasma relativamente claro (subtipo de células claras), pero nunca tanto como el del carcinoma de células claras, o más eosinófilo (variante

eosinófila), dependiendo de la cantidad de mitocondrias (Thoenes, 1988) (**Figura 13**).

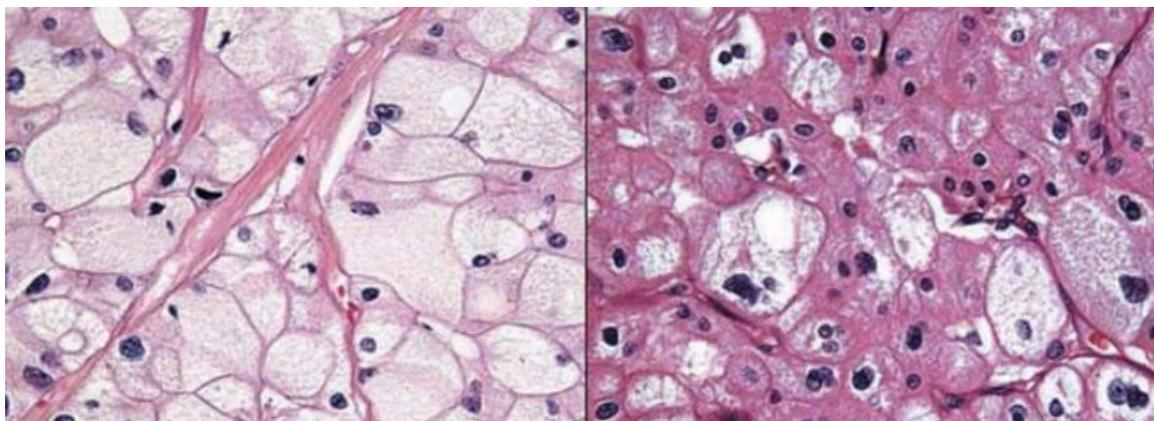


Figura 13. Izquierda: Carcinoma de células cromófobas con aspecto citológico característico. Membranas citoplasmáticas gruesas, bien definidas, citoplasma amplio, granular, pálido, con aspecto de célula vegetal y halo claro perinuclear. Derecha: Carcinoma de células cromófobas variante eosinofílica. (H&E, X400)

Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062006004400005#f1

Además, las células del carcinoma cromóforo poseen abundante citoplasma reticular pálido por la presencia de vesículas que se tiñen con el hierro coloidal tinción de Hale (Tan, 2013) (**Figura 14**). En general, la mayoría de cromóforos son negativos por IHQ para CD10 y positivos para CK 7, lo contrario ocurre en la mayoría de los carcinomas de células claras convencionales (>85 %) (**Tabla V**).

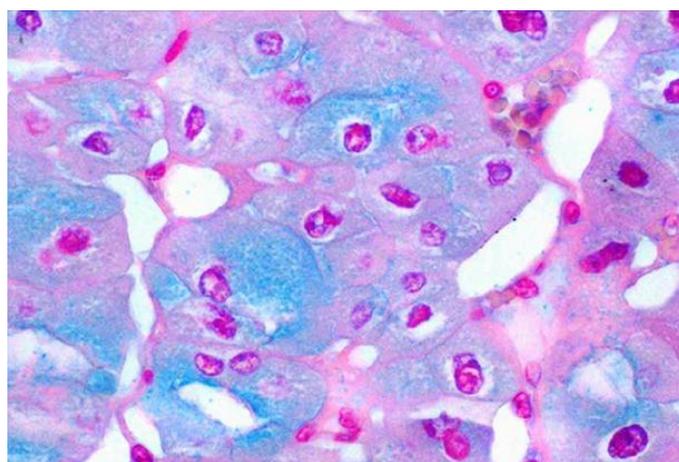


Figura 14: Expresión de Hierro Coloidal en un carcinoma de células cromófobas. X400.

Recuperado de: https://www.researchgate.net/figure/259345491_fig6_FIGURE-6-A-Chromophobe-RCC-consists-of-nests-of-cells-with-abundant-pink-cytoplasm-and

Los oncocitomas y el resto de los tumores oncocíticos, incluyendo la variedad eosinofílica del carcinoma de células cromóforas, tienen un citoplasma intensamente eosinofílico y granular, por lo que no plantean problemas diagnósticos (Liu y col. 2007).

Tabla V. Diagnóstico diferencial en tumores renales de células granulares (eosinofílicas)

<i>CCR convencional</i>	<i>CCR cromóforo</i>	<i>Oncocitoma</i>
<p>Histoquímica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Áreas con células claras - Hierro coloidal negativo (o débil y focal) 	<p>Histoquímica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Áreas con células y patrón característico - Hierro coloidal positivo: intenso y difuso 	<p>Histoquímica</p> <ul style="list-style-type: none"> - No áreas de células claras o de cromóforo - Hierro coloidal negativo (o apical)
<p>Inmunohistoquímica</p> <ul style="list-style-type: none"> - CK 7: Usualmente negativa - Vimentina: Positiva - CD10: positivo 	<p>Inmunohistoquímica</p> <ul style="list-style-type: none"> - CK 7: Positiva - Vimentina: Usualmente negativa - CD10: Usualmente negativo -EMA (+) 	<p>Inmunohistoquímica</p> <ul style="list-style-type: none"> - CK 7: Negativa - Vimentina: Usualmente negativa - CD10: Negativo

TRATAMIENTO

A-QUIRÚRGICO

El tratamiento de los carcinomas renales localizados es quirúrgico. Las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología según el estadio TNM pueden variar según el estadio (Ljungberg, 2007), pero debido a la evolución tecnológica y de las técnicas quirúrgicas, cada vez con mayor frecuencia se utilizan resecciones renales parciales (Vilaseca, 2016). Las indicaciones son las siguientes:

- T1a: nefrectomía parcial abierta de elección o laparoscópica (en centros experimentados). Nefrectomía radical indicada en casos seleccionados.

- T1b-T2: nefrectomía radical abierta de elección o laparoscópica (en centros experimentados). Nefrectomía parcial en casos específicos (monorrenos, tumores bilaterales, etc.).
- T3-T4: nefrectomía radical abierta de elección o laparoscópica en pacientes seleccionados.

Las cirugías laparoscópica y robótica aportan menos morbilidad postoperatoria y facilitan la recuperación del paciente, presentando los mismos resultados oncológicos a costa de mayores complicaciones urológicas y mayor incidencia de hemorragia postoperatoria; aunque estos factores están estrechamente relacionados con la experiencia del cirujano. En el caso de la nefrectomía parcial, la técnica laparoscópica aumenta el tiempo de isquemia caliente y las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, por lo que el estándar sigue siendo la nefrectomía parcial abierta, eligiéndose la laparoscopia en centros con experiencia (Ljungberg, 2007; Herr, 2008; Vilaseca, 2016). La linfadenectomía no ha demostrado mejoría de la supervivencia, a excepción de pacientes con ganglios positivos detectados en la TAC preoperatoria o con metástasis a distancia, siempre que la enfermedad tumoral sea quirúrgicamente resecable en su totalidad. Por este motivo, la realización de linfadenectomía queda restringida a estos casos (Ljungberg, 2007), pero continua siendo un tema de controversia (Villoldo, 2014).

En el caso de los pacientes con invasión de órganos vecinos o a distancia, se evidenció que la resección de metástasis, cuando las mismas son aisladas, se asociaba con una supervivencia media del 35 al 60 % a 5 años. La resección de metástasis contribuye a mejorar el pronóstico de este tipo de tumores, siempre que la posibilidad de conseguir una resección completa de todas las metástasis sea alta. Asimismo, los factores pronósticos asociados con mayor supervivencia tras metastasectomía son la edad menor de 60 años, metástasis únicas, metástasis preferentemente pulmonares y un período de supervivencia libre de enfermedad mayor de 12 meses tras el tratamiento sistémico (Russo, 2008).

La creciente preocupación por conservar la función renal en los casos de aparición de carcinomas renales de pequeño tamaño, múltiple, hereditario, en

pacientes monorrenos, trasplantados o con una elevada comorbilidad ha potenciado el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas de ablación tumoral mediante diferentes procedimientos. Los tipos de energía más desarrollados para ablación tumoral se basan en la utilización del frío (crioablación) o del calor (radiofrecuencia, high-intensity focused ultrasound [HIFU], termoterapia inducida por láser o ablación por microondas. Estas técnicas pueden aplicarse vía percutánea guiada radiológicamente o mediante acceso quirúrgico laparoscópico que parece presentar mejores resultados oncológicos (Klingeler, 2007; Desai, 2002; Köhrmann, 2002; Vilaseca, 2016).

B-INMUNOTERAPIA

Se ha observado que el RCC evoca una respuesta inmune que en algunos casos esporádicos ha llevado a remisiones completas. Durante años se ha estudiado el papel de las citocinas inmunomoduladoras. Debido a los pobres resultados, a su toxicidad y a la aparición de las nuevas terapias moleculares, el uso del interferón alfa queda reservado solo para combinación con otros fármacos, por su elevado riesgo de progresión y escaso aumento de la supervivencia, mientras que el tratamiento con la interleucina 2, debe restringirse a pacientes con buen estado físico debido a su elevada toxicidad. Con esta última, se han comprobado respuestas completas con los esquemas de altas dosis, por lo que es la única citocina recomendada en monoterapia en pacientes seleccionados. No se ha evidenciado aumento de la supervivencia con el tratamiento adyuvante con citocinas tras la nefrectomía en tumores localizados. Por este motivo, su indicación es tan sólo en cánceres renales avanzados o metastásicos (Ljungberg, 2007; Coppin 2008).

En la actualidad, la evolución en el campo de la inmuno-oncología está produciendo beneficios significativos para los pacientes con cáncer de riñón. Sin embargo, todo el potencial de la inmunoterapia no se ha alcanzado y requerirá la evaluación del huésped y su sistema inmune para realizar un tratamiento a medida, ya que la inmunoterapia no es eficaz en todos los pacientes portadores de carcinomas renales, pero es posible que combinado con otros fármacos puedan controlar la enfermedad (Hammers, 2016).

C-TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

El cáncer renal no es sensible a las drogas citotóxicas habituales, tampoco a la radio ni quimio terapia (Schrader, 2006, Heuser, 2003) por lo que en la actualidad el uso de la terapia antiangiogénica representaría una de las armas con las que cuenta la medicina para detener o enlentecer tanto el crecimiento del tumor primario como el de las metástasis. Sin embargo, la capacidad de estos fármacos para evitar la progresión de la enfermedad y elevar la supervivencia global, está limitada por la resistencia a fármacos (Bridgeman, 2016). Entre las drogas sistémicas más utilizadas, se encuentra el Bevacizumab (anti VEGF), Sunitinib (inhibidor de múltiples cinasas) y el Sorafenib con mecanismo de acción similar (Linehan, 2010). Dichas drogas integran ya el Consenso Nacional Inter-Sociedades 2010 para el diagnóstico y tratamiento de neoplasias renales parenquimatosas del adulto.

La acción de estos nuevos fármacos supone una mejora principalmente en los cánceres renales avanzados o metastásicos donde la cirugía no es curativa. Los fármacos en estudio intervienen en dos cascadas (Halbert, 2006; Ljungberg, 2007; Mills, 2009; Choueiri, 2015):

- Cascada del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF): inhibidores de las tirosín-kinasas. Estos factores se unen a receptores transmembrana celulares favoreciendo el crecimiento y la proliferación tumoral: sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib actúan inhibiendo la tirosín kinasa de dicho receptor. Por otra parte, bevacizumab (un anticuerpo monoclonal), neutraliza la circulación del VEGF. Estos fármacos, constituyen un tratamiento estándar debido a la mejora de la supervivencia libre de progresión
- Cascada en la que la molécula mTOR estimula la transcripción de un factor inducible por hipoxia (HIF), el cual predispone a padecer cáncer renal: temsirolimus y everolimus actúan inhibiendo la molécula mTOR. Dichas drogas son utilizadas como segunda línea de tratamiento.

Se han publicado estudios en fase II y III de estos nuevos fármacos como monoterapia o combinados con IFN alfa y se ha visto que los inhibidores de las tirosín kinasas aumentan la supervivencia global y libre de progresión tanto en primera como en segunda línea de tratamiento (Ljungberg, 2007, Halbert, 2006; Mills, 2009; Bridgeman, 2016).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad depende en gran parte del estadio inicial al momento del diagnóstico, y se ve afectado por varios factores, como la etapa tumor-nódulo-metástasis (TNM), el grado nuclear, la invasión linfo-vascular, el componente sarcomatoide, y la necrosis (Mikami, 2016). Respecto a la supervivencia, un estudio realizado en España, comunica una supervivencia cáncer específica de 72,5 % a los 5 años pos-nefrectomía (Santiago Agredano, 2013), mientras que en China otro estudio publica una sobrevida cáncer específica mayor, próxima al 87 % (Liu, 2015).

Otros autores, relacionan la sobrevida posoperatoria con el tamaño tumoral observando que los tumores menores de 4 cm cuentan con una sobrevida cáncer específica del 90 % y los mayores una sobrevida del 66 % (Hach, 2013); mientras que Paganini y col. (2012) encuentran diferencias en la supervivencia en los tumores mayores a 10 cm, relacionando estos últimos con mal pronóstico de sobrevida posoperatoria.

Varios trabajos relacionan el tamaño tumoral en forma directa con la supervivencia cáncer específica (Biswas, 2012; Sejnau, 2011), pero además Karakiewicz y col. (2006) observaron que el tamaño del tumor no solo es capaz de influir en la supervivencia, sino que también puede relacionarse directamente con la presencia de invasión ganglionar y de metástasis. Hach y col. (2013) publican que la sobrevida cáncer específica disminuye sucesivamente según van en aumento los estadios de Robson. Así mismo, un trabajo de Gomez Alvarado y col. (2011) relaciona los estadios tumor-ganglio-metástasis (TNM) y los grados nucleares de Fuhrman, concluyendo que ambos son factores independientes de supervivencia posoperatoria.

La invasión de tejidos periféricos y la presencia de infiltración venosa tumoral fueron también factores relacionados con el riesgo de mortalidad por cáncer (Zhang, 2015; Delahunt, 2013). Weiss y col. (2013) informan que la afectación vascular es un predictor independiente de curso clínico desfavorable. Así mismo, Bertini y col. (2011) publican que el riesgo de mortalidad por cáncer aumenta con la afectación de la grasa perirrenal y la presencia de trombo tumoral vascular, mientras que Brookman-May y col. (2015) informan que según sus investigaciones, la afectación de la grasa perirrenal es un factor independiente de mal pronóstico.

Un estudio retrospectivo, sobre la base poblacional de Estados Unidos, evaluó cerca de 40.000 pacientes con CCR, informando que los pacientes blancos tenían en forma concreta, una ventaja de supervivencia sobre pacientes de raza negra, independientemente del género, la edad, el período de tiempo de diagnóstico, estadio tumoral y el tamaño, subtipo histológico, o el tratamiento quirúrgico, dejando abierta la posibilidad de que fueran las variables socioeconómicas y demográficas las que pudieran influir en el uso de las técnicas de diagnóstico y tratamientos quirúrgicos avanzados las que afectarían la supervivencia del paciente (Chow, 2013).

ASPECTOS GENERALES DE LA ANGIOGÉNESIS

INTRODUCCIÓN

Gran parte de las investigaciones en cáncer renal fueron dirigidas a la patogénesis de la enfermedad, y dentro de esta, el rol de la angiogénesis. El carcinoma de células claras renales, es un tumor muy vascularizado y por lo tanto es una enfermedad atractiva para el estudio de la angiogénesis y para probar nuevos inhibidores de dicho proceso. La proliferación de células endoteliales desempeña un papel fundamental en el proceso de neovascularización (Badal, 2016).

MECANISMO

La angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos debido a la proliferación de células endoteliales, que conducen a la formación de redes capilares, de esta forma, los tumores obtienen aporte sanguíneo para su crecimiento y desarrollo de metástasis. La formación de nuevos vasos juegan un rol importante en un elevado número de eventos fisiológicos y patológicos (Marañón Cardonne, 2016).

Desde décadas pasadas, se describe la génesis del desarrollo vascular, sabiendo que un tumor crece hasta el punto donde la simple difusión no puede nutrirlo (106 células aproximadamente), la expansión subsecuente de la población de células tumorales requiere la formación de nuevos capilares (Campbell, 1997). A diferencia de los vasos sanguíneos normales, los vasos neoformados en los tumores sólidos son estructuralmente y funcionalmente anormales, pobremente diferenciados, tortuosos y con dilataciones saculares. (Vermeulen, 1996). En el caso del cáncer renal, la vascularidad aumentada es bien conocida y de hecho, en estudios angiográficos o de tomografías con contraste endo-venoso, el patrón de neovascularización es característico y diagnóstico. A nivel molecular, son también reconocidos los factores como la hipoxia que desempeñan un papel

fundamental en la activación de genes que inducen la proliferación celular tumoral (Sugimura, 2007).

Algunos autores, opinan que las metástasis son más frecuentes en los pacientes con cáncer renal hipervascularizado, debido a la extensa diseminación por vía hematológica, y que las metástasis, presentan también hipervascularidad similar a la del tumor primario (Nicol, 1997).

La angiogénesis difícilmente ocurre en tejidos maduros en condiciones fisiológicas normales y su actividad está regulada por el equilibrio entre los factores inductores e inhibidores. Actualmente se han identificado diversas sustancias inductoras, muchas de las cuales son secretadas por los tumores o por la infiltración de células inmunes, entre ellas el Factor de permeabilidad vascular (VEGF), una glicoproteína dimérica que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Uno de los primeros eventos que acontecen en respuesta al VEGF, es la estimulación de las metaloproteinasas de matriz extracelular y angiopoyetina-2, que producen la degradación de la membrana basal y estimula el desacoplamiento de las células murales respectivamente, para posteriormente desencadenar cambios morfológicos y funcionales en las células endoteliales, las cuales adquieren movilidad y emiten evaginaciones dando origen a las células punta, que generarán señales direccionales para la ramificación de nuevos vasos (Rodríguez Nuñez, 2015).

EVALUACIÓN

Existen tres formas de evaluar la angiogénesis tumoral: a) histológicamente (directa), b) radiológicamente (indirecta), y c) serológicamente con marcadores de actividad angiogénica (alternativa). La evaluación histológica es comúnmente usada y con ella se realiza la medición de la microdensidad vascular (MDV). Está demostrado, que tanto con conteo manual, como del semiautomático, con o sin digitalización de imágenes de las áreas de mayor microdensidad vascular se obtiene igual beneficio (Choi, 2009), siendo relevante la formación y experiencia del investigador para determinar cuáles son las áreas en cuestión.

El anti-CD31 es un marcador de angiogénesis con elevada sensibilidad/especificidad en relación al factor de von Willebrand y el antígeno CD34, quienes puede inducir falsos positivos por la presencia de vasos linfáticos; pero el anti-CD34 es más reproducible y fiable para la rutina. Así mismo, el anti-Factor VIII es altamente específico para la vasculatura, pero está ausente en parte del endotelio capilar del tejido tumoral.

Otras características a tener en consideración utilizando anti-CD31 son: primero, la marcación ocasional de las células inflamatorias con anti-CD31, que puede ser diferenciada fácilmente de la positividad en las células endoteliales sobre la base de sus características morfológicas de ambos tipos de células, y segundo, la pérdida de antígeno frecuente debido a fijadores que contienen ácido acético, lo cual puede ser suprimido eficientemente mediante recuperación antigénica con microondas (Vermeulen, 1996).

Los niveles circulantes de VEGF se han medido por varios investigadores que reportaron resultados mixtos. Las discrepancias pueden estar relacionadas, al menos en parte, a la falta de la normalización de la fase pre-analítica, además que el VEGF circulante tiene un origen multi-compartimental que puede estar relacionado con el tumor, pero ciertamente se produce y libera por las plaquetas, granulocitos, monocitos, mastocitos y linfocitos (Vermeulen, 2002).

SIGNIFICADO PRONÓSTICO

El significado pronóstico de la microdensidad vascular (MDV) en el cáncer renal es aún controversial. Como ejemplo, un grupo de investigadores han demostrado en una serie de pacientes con baja MDV que este parámetro fue un predictor para encontrarse libre de metástasis y mayor sobrevida global en etapas tempranas del cáncer renal (Yoshino, 1995; Imao, 2004; Biswas, 2012), inclusive con otros marcadores de angiogénesis menos utilizados, como el CD 105 (Saroufim, 2014), en cambio, otras publicaciones sostienen que no hay correlación entre la MDV y la etapa, grado, o sobrevida (Mac Lennan, 1995, Rubio Briones, 2011), mientras que otro trabajo no encuentra diferencia significativa entre la MDV y el grado nuclear (Sharma, 2011). Otro investigadores, concluyen en que la elevada MDV se encuentra relacionada con un bajo grado de Fuhrman

y un tamaño tumoral mayor (Colaci, 2012). Baldewijns y col. (2007) publican sus resultados evaluando la angiogénesis en tumores de bajo y alto grado nuclear, llegando a la conclusión de que los tumores bajo grado mostraban una mayor vascularización y viceversa.

Existen también publicaciones donde los autores concluyen que la supervivencia estaría relacionada con el área total de microvasos y no con la MDV (Sato, 2014).

También se ha estudiado la correlación de las áreas de necrosis como predictor de sobrevida (Klatte, 2009). Otro equipo de investigación ha valorado la MDV promedio en una serie de pacientes encontrando una correlación positiva entre la angiogénesis y la sobrevida, ya que los casos que tenían una baja MDV mostraban una menor sobrevida, esto es similar a lo que han reportado otros investigadores en los que un alto grado de atipia en las células tumorales se asocia a una baja MDV en cánceres T1 y T2 (Delahunt, 1997; Köhler, 1996). Estudios multivariados, han demostrado que en los tumores renales indiferenciados, la MDV es un factor pronóstico independiente de sobrevida (Yao, 2007).

La determinación de la MDV con CD34 en un estudio retrospectivo de 150 tumores, demuestra que la misma, fue inversamente proporcional a la expresión del Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y al grado de Fuhrman, utilizando para evaluar la inmunomarcación con VEGF, una escala de calificación de 4 puntos, donde 0: ausencia de tinción, 1: células tumorales con tinción de membrana, 2: fuerte tinción de membrana y tinción citoplasmática de <50% de las células tumorales y 3: fuerte tinción citoplasmática en > 50% del total de las células tumorales (Baldewijns, 2007).

HIPÓTESIS

Una alta MDV en el tumor renal de células claras, resultará en un mal pronóstico de sobrevida para el paciente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la microdensidad vascular (MDV) en carcinomas renales de células claras humanas como factor pronóstico de supervivencia posoperatoria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar la Historia Clínica de cada paciente con el estadio tumoral observado en la muestra: distribución de los tumores según edad, género, presentación clínica, lateralidad y topografía, tamaño e infiltración de tejidos perirrenales o metástasis a distancia.
- Confirmar mediante métodos complementarios de diagnóstico por imágenes la presencia del tumor primario y de las metástasis en el paciente para agrupar los casos según la clasificación tumor-ganglio-metástasis (TNM) y de Robson.
- Evaluar el corte histopatológico del tumor por un segundo anatomopatólogo para establecer que la estirpe tumoral sea la perteneciente a carcinoma renal de células claras y determinar el grado histológico de Fuhrman.
- Comparar el Informe anatomopatológico con la MDV observada en cada muestra.
- Determinar durante el seguimiento, la causa de defunción si la hubiere.
- Correlacionar la MDV con el tamaño tumoral y el grado nuclear de Fuhrman.

-
- Determinar la supervivencia posoperatoria global y la supervivencia posoperatoria cáncer específica.

 - Correlacionar la supervivencia con el tamaño tumoral, el grado nuclear de Fuhrman, la infiltración de tejidos vecinos, la invasión de la vena renal y la presencia de embolia tumoral.

 - Correlacionar la expresión de VEGF con la microdensidad vascular y la sobrevida posoperatoria.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó la recolección de material histopatológico en el laboratorio de Patología del Hospital Zonal General de Agudos Descentralizado “Evita Pueblo” de Berazategui (centro de derivación de patología urológica) de una población de 66 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente en con técnica laparoscópica, por adenocarcinomas renales de células claras durante el período comprendido entre enero de 2005 a diciembre de 2009. Dicho servicio de anatomía patológica nos otorgó 1 taco seleccionado de cada caso, rotulado con la letra “A” o “B”, que eran por regla, los pertenecientes exclusivamente al tumor. Del total de los mismos, 16 casos fueron descartados por varios motivos, entre ellos, no cumplir con los criterios necesarios para ser denominados tumores de células claras, por presentar patologías mixtas o por falta de material histopatológico. 50 casos cumplieron con los requisitos de inclusión necesarios para el presente trabajo. Los pacientes portadores de dichos tumores, fueron seguidos clínicamente durante un período de 5 años.

ASPECTOS ÉTICOS

La población fue estudiada bajo las normas y autorización del Comité de docencia e investigación, y del Comité de Ética del citado Hospital.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se observó el efecto de la variable independiente (MDV) sobre la dependiente (sobrevida), con una cronología retro-prospectiva, es decir, se utilizaron datos recolectados con anterioridad al estudio, y durante el trabajo se obtuvieron otros nuevos, realizando más de una medición. Según la definición

metodológica de Basualdo y col. (2005) el diseño del estudio fue observacional retro-prospectivo, longitudinal, de cohorte y correlacional.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN, ELIMINACIÓN Y SESGO

Se incluyeron en el estudio los pacientes intervenidos quirúrgicamente por tumores renales de células claras en el Hospital Evita Pueblo de Berazategui, durante los años 2005 a 2009 inclusive, siendo excluidos los que luego de la revisión de los estudios histopatológicos resultaron tener tumores renales mixtos y los que al ser evaluados por un segundo especialista en patología, resultaron no ser tumores renales de células claras, y finalmente también fueron excluidos los casos que no contaban con suficiente material histopatológico como para ser realizada la inmunomarcación. Las enfermedades concomitantes que hayan alterado la sobrevida sin ser detectadas en la evaluación inicial del paciente o de aparición posterior, constituyen el sesgo de nuestro trabajo.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la realización del proyecto fueron utilizadas diferentes fuentes de datos, tales como las historias clínicas (facilitadas por el sector de archivo general del hospital Evita Pueblo), los estudios complementarios por imágenes (archivados en el servicio de urología), las fichas preoperatorias (confeccionadas por un especialista en urología el mismo día de la intervención quirúrgica) y los informe histopatológicos. De las historias clínicas, se obtuvieron los datos filiatorios y las manifestaciones clínicas iniciales que llevaron al paciente a la consulta. Los estudios por imágenes de cada paciente (ecografía, tomografía y/o resonancia magnética) aportaron datos para la estadificación tumoral, en base al tamaño e invasión metastásica local o a distancia. Las fichas preoperatorias consignaban la fecha quirúrgica, el tipo de cirugía planificada, detallando además los datos de contacto para localizar al paciente y constatar su evolución y sobrevida posoperatoria. Posterior a la cirugía se utilizaron como

fuente de datos los informes histopatológicos, que determinaban la variedad histopatológica del tumor y el tamaño tumoral, además de establecer el grado nuclear de Fuhrman y la presencia de invasión tumoral capsular o fuera del riñón hacia la grasa perirrenal, el hilio, las vías urinarias y/o las glándulas suprarrenales.

CRONOLOGÍA DE LAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

Los 50 casos en estudio fueron intervenidos quirúrgicamente según la siguiente cronología: 7 nefrectomías en el año 2005, 15 durante el año 2006, 13 en el 2007, 8 en el 2008 y 7 en el 2009. En el gráfico de barras siguiente, se detallan las fechas de las intervenciones quirúrgicas de los 50 casos que conforman la muestra definitiva (**Figura 15**).

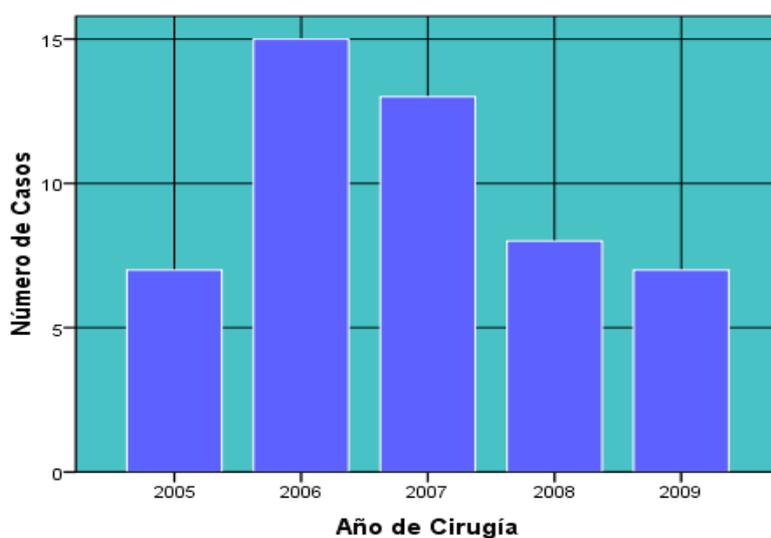


Figura 15. Distribución de los pacientes con diagnóstico de Carcinoma Renal de Células Claras, intervenidos quirúrgicamente entre los años 2005 a 2009. Hospital ZGAD “Evita Pueblo” de Berazategui.

DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EL GÉNERO

Del total de la muestra (n=50), 12 fueron del género femenino y 38 masculino, correspondiendo al 24 % y 76 % respectivamente (**Figura 16**).

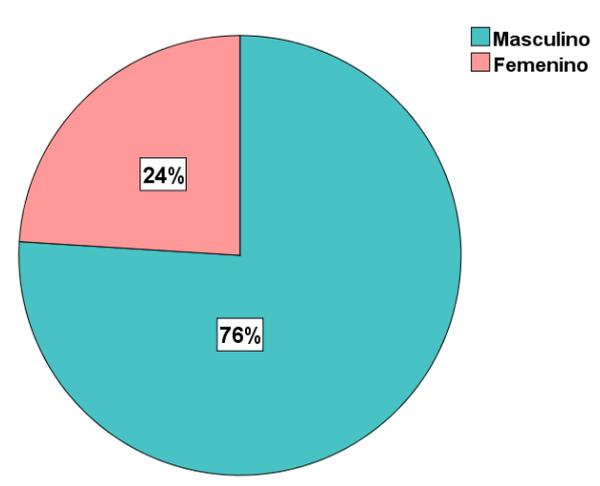


Figura 16. Distribución de la muestra según el género.

DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES SEGÚN LA EDAD

La tabla de distribución de edad, muestra que la edad media de detección del carcinoma de células claras es de 60 años, con un rango que va de los 37 a los 79 años (**Tabla VI**). Puede visualizarse una curva de distribución normal en el gráfico de barras (**Figura 17**).

Tabla VI. Estadísticos de los pacientes con Carcinoma Renal de Células Claras según la edad.

Estadísticos		
Edad		
N	Válidos	50
	Perdidos	0
Media		60,26
Mediana		60,00
Desv. típ.		9,091
Mínimo		37
Máximo		79

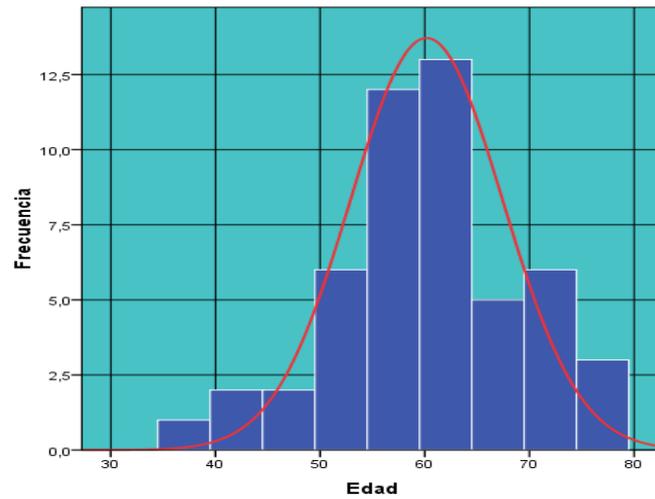


Figura 17. Distribución de los pacientes con Carcinoma Renal de Células Claras según la edad.

TECNICA QUIRÚRGICA

Los 50 casos fueron intervenidos quirúrgicamente por el mismo equipo quirúrgico, habiendo participado el presente tesista como cirujano principal o como primer ayudante. La cirugía realizada en el 90% de los casos fue la Nefrectomía Radical con técnica Laparoscópica transperitoneal mano-asistida y solo en el 10 % restante se realizaron nefrectomías parciales. La técnica laparoscópica mano-asistida, confirió al paciente las ventajas estéticas, y al cirujano la sensación táctil, utilizando la mano para separación y hemostasia transitoria. Dicha incisión por donde ingresó la mano, es la misma por donde se realizó la extracción de la pieza quirúrgica al finalizar la cirugía.

La posición del paciente en la camilla operatoria presentó variantes, según la lateralidad del tumor a extraer. En el caso de un tumor renal derecho, se colocó al paciente en decúbito lateral izquierdo, con inclinación a 45 grados (**Figura 18**). Esta posición, permitió introducir la mano no diestra a través de una incisión baja en el abdomen, mientras que con la diestra se manipulaba el instrumental laparoscópico para corte, coagulación, disección o colocación de clips a nivel de los vasos sanguíneos (Colaci, 2012). En los tumores renales izquierdos, se colocó al paciente en decúbito lateral derecho, pero en posición de “corredor” (**Figura 19**), de tal forma que el cirujano se ubicó entre ambas piernas del paciente, introduciendo la mano no diestra a través de una incisión baja, liberando de tal forma la mano derecha para la utilización del instrumental.

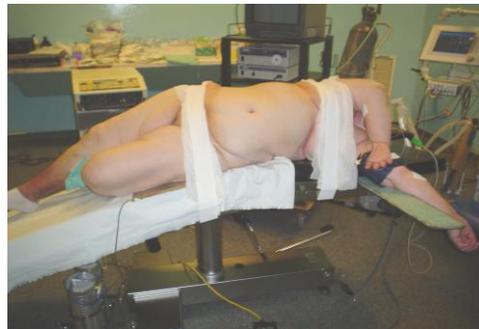


Figura 18. Decúbito lateral izquierdo con inclinación en 45° para realización de una Nefrectomía Derecha. Hospital ZGAD “Evita Pueblo”



Figura 19. Decúbito lateral derecho en posición de “corredor” para realización de una Nefrectomía Izquierda. Hospital ZGAD “Evita Pueblo”

El cambio en el decúbito del paciente y la ubicación del cirujano, permitió realizar incisiones abdominales bajas para el ingreso de la mano y la extracción de la pieza quirúrgica. Adicionalmente, se colocaron 2 trócares de trabajo para el ingreso del instrumental (**Figura 20**).

La cirugía se realizó con la utilización de un dispositivo que evita la fuga de dióxido de carbono a través de la incisión durante todo el acto quirúrgico (**Figura 21**). En la mitad de los casos, este dispositivo no pudo ser utilizado por la necesidad de bajar costos, siendo reemplazado por la colocación de puntos de sutura con lino, en ambos extremos de la herida quirúrgica, para sellar los extremos una vez colocada la mano.

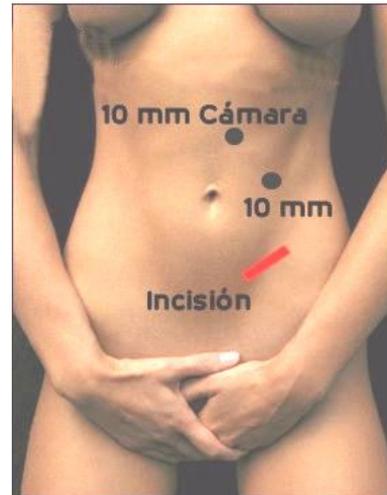


Figura 20. Sitios anatómicos de ingreso a la cavidad. Para la mano (línea roja) para el instrumental laparoscópico (círculos negros).



Figura 21. Utilización de Lap Disk: dispositivo para evitar la fuga de dióxido de carbono. Hospital ZGAD “Evita Pueblo”

Al finalizar la nefrectomía radical, se coloca una bolsa “endobolsa” dentro del abdomen para extraer la pieza quirúrgica a través de la pared abdominal. Dicho procedimiento exime a la pared abdominal y a otros órganos de tomar contacto con el tumor al momento de ser extraído del abdomen (**Figura 22**).



Figura 22. “Endobolsa” utilizada para extracción de la pieza quirúrgica.

SOLICITUD DE MATERIAL AL SERVICIO DE PATOLOGÍA

Se solicitó al servicio de Patología del hospital Evita Pueblo de Berazategui, el material histopatológico (tacos) de pacientes diagnosticados por carcinomas renales de células claras durante los años 2005 a 2009 inclusive. Los mismos fueron procesados como se describe a continuación, en el laboratorio de la Cátedra de Citología, Histología y Embriología “A” de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP.

PROCESAMIENTO DEL MATERIAL Y CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

En cada caso se realizó:

A-COLORACIÓN CON H-E.

Técnica histológica de rutina: se realizaron cortes de 5 μ m con micrótopo Minott. Para la desparafinización y la rehidratación de las muestras se utilizó xilol y alcoholes de graduación decreciente hasta concluir en el agua destilada. Para la coloración se aplicó la técnica de hematoxilina de Harris y eosina en solución acuosa. La solución madre de hematoxilina se diluyó en agua destilada (1:4), mientras que la eosina se utilizó al 1 % en agua destilada.

La coloración se realizó mediante la siguiente secuencia: los cortes desparafinados e hidratados fueron colocados en la solución de hematoxilina de Harris durante 3 a 5 minutos. Pasado ese tiempo se sumergieron en agua corriente para producir el virado del colorante. Luego, los cortes fueron colocados en la solución de eosina durante 1 minuto. Posteriormente se procedió a la deshidratación, aclarado y montaje con bálsamo de Canadá y un cubre-objeto.

B-CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

La totalidad de los preparados fue estudiada por un segundo observador especialista en patología, para confirmar que el tumor pertenezca a la estirpe de Carcinoma de Células Claras.

Con el fin de unificar conceptos al momento de diagnosticar el tumor como “carcinoma de células claras”, se adoptó la clasificación de tumores renales de la OMS (Eble, 2004) y para la estadificación el TNM 2009 publicado por la OMS (Ljungberg, 2010).

C-INMUNOMARCACIÓN CON ANTI-CD 34

En el presente trabajo experimental hemos utilizado el CD 34 como indicador de microdensidad vascular en adenocarcinomas de células claras humanos. El CD34 es un antígeno endotelial que ha sido utilizado como un marcador no específico, pero con gran sensibilidad hacia el endotelio vascular y por lo tanto de la angiogénesis (Inda, 2007, Vermeulen, 2002).

Las muestras tumorales fueron procesadas mediante la técnica de rutina para determinación inmunohistoquímica de la expresión del CD34 como marcador de la fracción de vasos sanguíneos (Vermeulen, 2002).

Técnica inmunohistoquímica: Las biopsias del tumor fueron fijadas en formol tamponado al 10 % y procesadas para su inclusión en parafina. Los cortes obtenidos fueron incubados con el anticuerpo CD34 (BI-3C5) monoclonal de ratón IgG1, Sta. Cruz Biotechnology, previa recuperación antigénica en horno

microondas (2 x 5', 750 W) con buffer citrato pH 6. Para la detección y amplificación las muestras se incubaron con un polímero: el Sistema Envision (DAKO). La diaminobencidina se utilizó como revelador y la hematoxilina como colorante de contraste.

D-METODOLOGÍA DE CONTEO DE MICROVASOS

Se seleccionaron 3 campos microscópicos con mayor MDV (hot spot) en cada tumor, con un aumento microscópico de 250x (**Figura 23**).

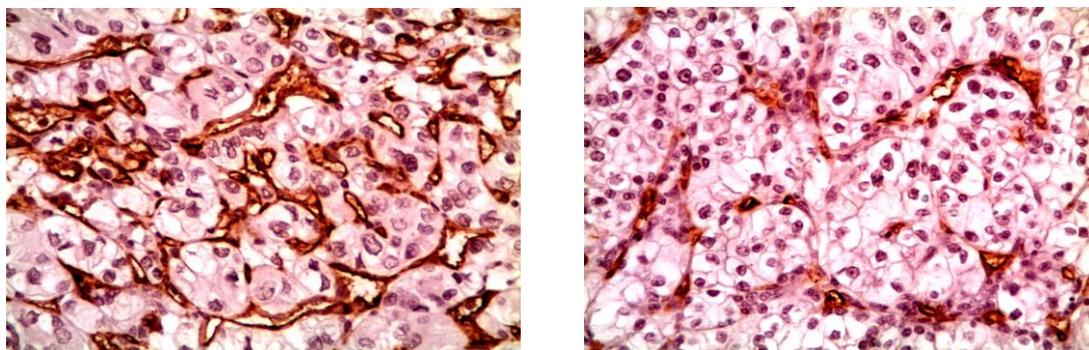


Figura 23. Tumor renal de células. Inmunomarcación con CD34. 250x
Izquierda: Área de mayor microdensidad vascular (hot spot)
Derecha: Área de baja microdensidad vascular en el mismo tumor.

Dichos campos se encontraron predominantemente en la periferia del tumor, evitando las zonas de fibrosis, necrosis o esclero-hialinización (**Figura 24**). Una vez localizado dicho punto vascular, se cambia a un aumento mayor, de 400x, con el fin de contar los microvasos en forma individual. Mediante una cámara Olympus, la imagen fue digitalizada, utilizando el Software Micrometrics SE Premium, como un archivo de imagen de 24 bits con resolución de 2048 pixeles de ancho por 1536 pixeles de alto y en extensión JPG.

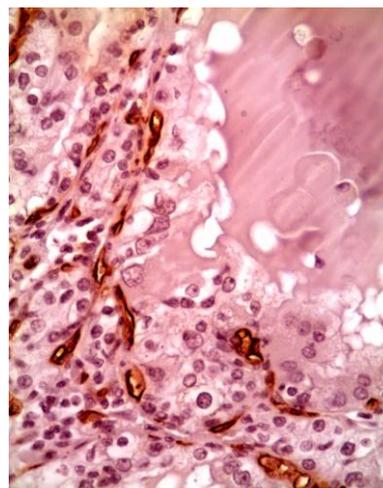


Figura 24. Área focal de esclero-hialinización en tumor renal de Células Claras Inmunomarcación CD34. 400 x.

El campo obtenido en la fotografía es menor a la del microscopio, pero idéntico al de la pantalla del monitor y posee un área de 64.737 micras cuadradas, es decir 0,06 mm² (**Figura 25**).

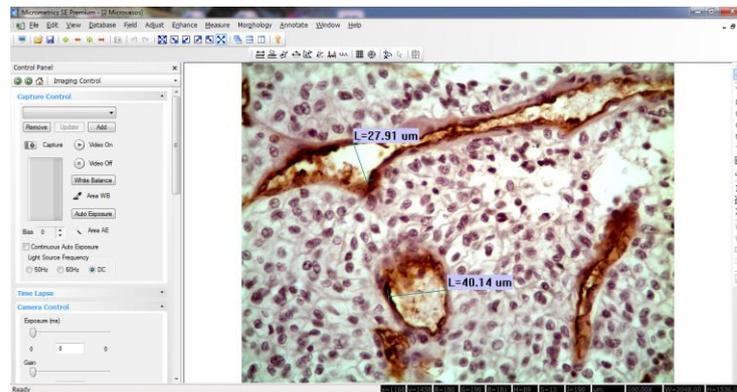


Figura 25. Campo microscópico visualizado en el monitor. Área de 0,06 mm².

Software: Micrometrics SE Premium.

Cátedra de citología, histología y embriología "A" UNLP

Se consideraron microvasos todas aquellas células o grupos celulares teñidos, sin capa muscular alrededor, que pudieran independizarse de otros vasos o estructuras adyacentes, aunque no tuvieran una luz vascular identificable ni células sanguíneas (Weidner, 1991). En los tumores en que la vascularización formaba una red densa, cada rama distinta se interpretó como un vaso independiente. Los grandes sinusoides anastomóticos se contabilizaron como un vaso único. Los vasos que superaban las 50 micras no fueron considerados vasos de neovascularización (Tanigawa, 1997) (**Figura 26**).



Figura 26. Vaso sanguíneo de 56 micras de diámetro, no considerado de neoangiogénesis
Inmunomarcación con CD 34. 400 x.

Cátedra de citología, histología y embriología "A" UNLP

E- INMUNOMARCACIÓN CON VEGF

Se realizó la técnica de inmunomarcación con VEGF en un grupo de 21 tumores según el material remanente del taco, seleccionándose los que mayor cantidad de tejido y tumor poseían. Técnica utilizada: los cortes histológicos se sumergieron en xilol para su desparafinado, se rehidrataron con alcoholes de concentración decreciente y se lavaron con Tris buffer (TBS), pH 7.4. Luego del bloqueo de la peroxidasa endógena con H₂O₂ 3% durante 15 minutos, se recuperó el epítipo mediante calor. Los cortes se lavaron nuevamente con TBS y se colocaron en cajas plásticas conteniendo 250 ml de buffer citrato de 0.01 M, pH 6 dentro de un horno a microondas, con plato giratorio, a 750W durante 10 minutos (2 x 5 minutos). Las cajas fueron rellenas con agua destilada luego de cada ciclo para mantener la concentración del buffer. Luego de la exposición al microondas, los preparados se enfriaron en la misma solución durante 20 minutos, se lavaron en TBS y se incubaron con el anticuerpo primario VEGF Clone VG1, monoclonal de ratón y anti-humano, isotipo IgG₁ (Dako Cytomayion Denmark A/S), a una dilución de 1/80 en una cámara húmeda durante 1 hora, a temperatura ambiente. Se utilizó el Sistema Envision (DAKO, USA) como sistema de detección. La reacción se reveló con 3´3-diaminobenzidina (Sigma) en TBS

con 0.03% H₂O₂. Los cortes fueron contrastados con Hematoxilina de Meyer y montados.

Para el análisis de los preparados procesados con VEGF, se utilizó un aumento de 400 x (**Figura 27**), con el fin de identificar la presencia de inmunomarcación a nivel citoplasmático o de membrana. También se estudió la distribución, según fuese marcación focal o generalizada y la intensidad de marcación fue dividida en 3 grupos como leve, media o intensa.

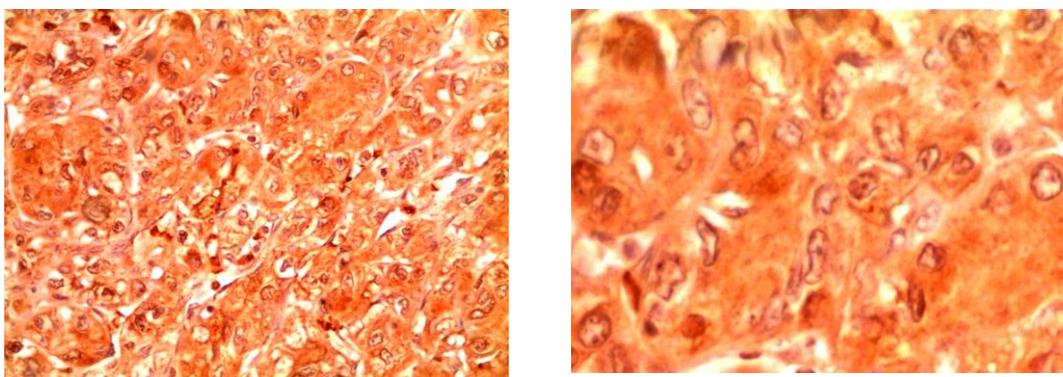


Figura 27. Tumor renal de células claras inmunomarcado con VEGF
Izquierda: 400x Derecha: imagen ampliada.

DETERMINACIÓN DE LA SOBREVIDA POSOPERATORIA

Al comenzar el presente estudio, se contaba solo con la supervivencia a los 5 años de algunos pacientes intervenidos durante el año 2005, por tanto, durante la realización del presente trabajo, se continuó evaluando la supervivencia de los casos operados durante los años 2006 a 2009, obteniendo los últimos datos de supervivencia durante las entrevistas realizadas en el año 2015.

METODOLOGÍA DE CONTROL POSOPERATORIO

Luego de la cirugía, la totalidad de los pacientes operados, fueron controlados por consultorio en forma semestral los dos primeros años y luego anualmente hasta llegar a los 5 años, asistiendo un día martes (pactado con

antelación) , a las 12 hs en el consultorio número 19 del Hospital ZGAD “Evita Pueblo de Berazategui”. En dicha consulta se constató la sobrevida y la presencia de nuevas comorbilidades que puedan haber afectado la sobrevida. En los casos donde el paciente no concurría a la consulta, se contactó al paciente o sus familiares desde el teléfono fijo del citado hospital, a los efectos de determinar si la inasistencia al control fue debida a defunción.

TEST ESTADÍSTICOS SELECCIONADOS

Las variables analizadas en este proyecto fueron las independientes, tales como la edad, el género, el tamaño tumoral, la localización del tumor dentro del parénquima renal, los grados de Fuhrman, la microdensidad vascular y la marcación con VEGF. La sobrevida posoperatoria fue analizada como variable dependiente.

Se aplicaron diferentes métodos estadísticos que permiten evaluar los resultados:

1. Sobre las variables independientes:

Se utilizaron análisis descriptivos, como las medidas de tendencia central y de dispersión. Dichos cálculos, nos permitieron caracterizar a los tumores renales, así como también evaluar la distribución de los tumores en la población.

2. Comparación de variables cuantitativas:

Se utilizaron correlaciones bivariadas: el test de Pearson cuando las variables se distribuían normalmente, y de lo contrario el test de Spearman.

3. Para el análisis de las variables cualitativas ordinales entre sí:

Tales como el Fuhrman, marcación con VEGF y la presencia o no de invasión perirrenal o vascular, se utilizaron las tablas de contingencia, Gamma, Somers, Tau-b y Tau-C.

4. Comparación de variables cualitativas con cuantitativas:

Se utilizaron modelos lineales generales univariantes y como pos-test Turkey y Games-Howell. En los casos donde los grupos de la variable cualitativa son desiguales respecto al número de casos, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

5. Para estimar la supervivencia posoperatoria

Se utilizó el test de Kaplan Meier.

FINANCIAMIENTO

El proyecto de tesis será financiado en su totalidad por la Cátedra de Citología, Histología y Embriología "A" (UNLP).

RESULTADOS

A-ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

TAMAÑO TUMORAL

El diámetro tumoral medio fue de 6,38 cm, siendo el más pequeño de 2 y el mayor de 15 cm. Desviación típica $6,38 \pm 3,4$. (N=50) (**Figura 28**).

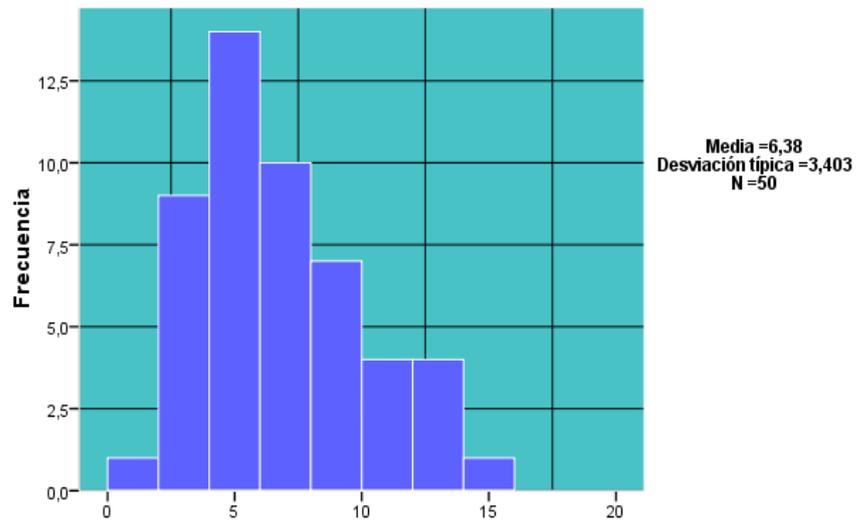


Figura 28. Tamaños tumorales (expresados en centímetros) según los informes anatomopatológicos.

LATERALIDAD Y TOPOGRAFÍA

La afectación renal fue variable, encontrando a nivel global un predominio del riñón derecho sobre el izquierdo, con un 58 % y 42 % respectivamente (**Figura 29**). Se presentaron con mayor frecuencia a nivel del polo superior y meso-renal, siendo más infrecuentes la afectación pan-renal y las correspondientes al polo inferior (**Figura 30**).

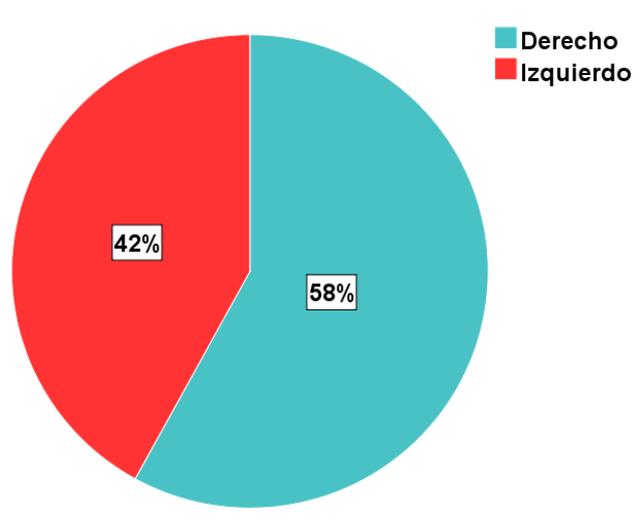


Figura 29. Distribución de los tumores según su ubicación renal derecha o izquierda.

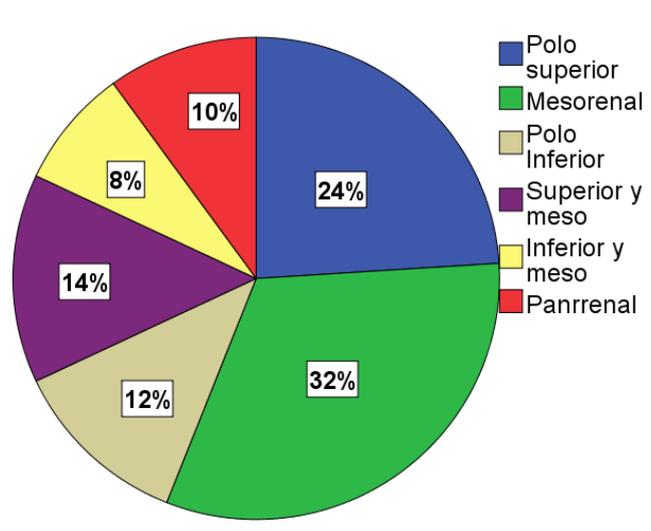


Figura 30. Distribución de los tumores según su ubicación en el parénquima renal: polar, mesorenal, pan-renal, etc.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En gran parte de los casos, los tumores renales fueron diagnosticados como hallazgos asintomáticos (58 %) mediante estudios ecográficos, tomografías computadas y resonancia magnética. Con menor frecuencia fueron diagnosticados casos por signos o síntomas, tales como hematuria (30 %), dolor en el flanco (8 %) e infección urinaria (6 %) (**Figura 31**). En el 15 % de los casos, se asociaba astenia generalizada.

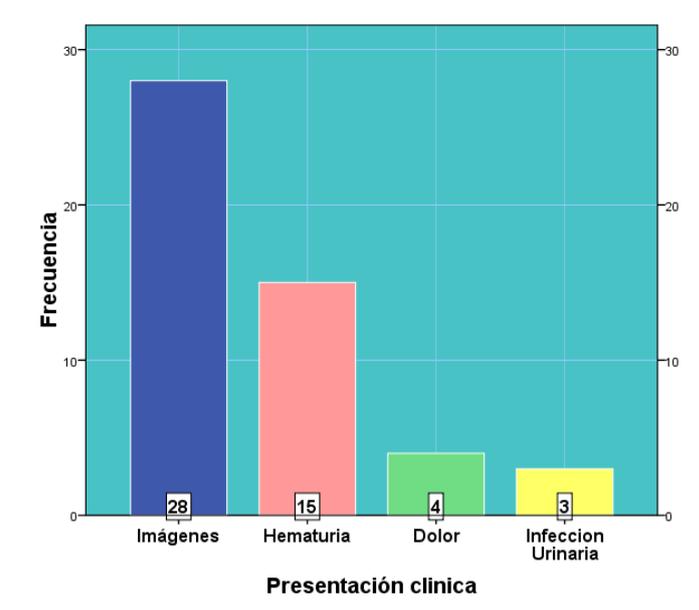


Figura 31. Diagnóstico inicial de los Tumores Renales de Células Claras, expresado en número de casos y en orden de frecuencia: 1° Hallazgo por métodos de imagen, 2° Hematuria, 3° Dolor en flanco 4° Infección

GRADO NUCLEAR DE FUHRMAN

Los grados de Fuhrman encontrados fueron: 3 casos de Fuhrman 1, 34 casos de Fuhrman 2, 12 casos de Fuhrman 3 y 1 caso de Fuhrman 4 (*Tabla VII y figura 32*).

Tabla VII. Grados de Fuhrman

Grados de Fuhrman	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 1	3	6,0	6,0	6,0
2	34	68,0	68,0	74,0
3	12	24,0	24,0	98,0
4	1	2,0	2,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

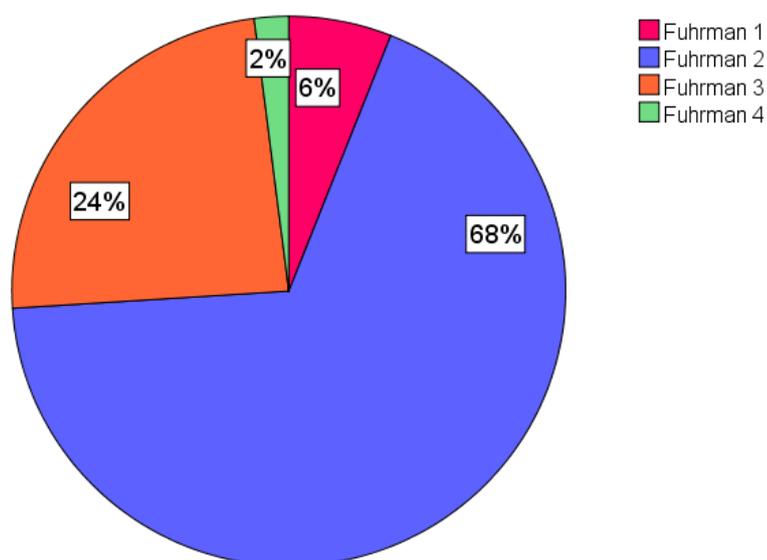


Figura 32. Distribución de los grados nucleares de Fuhrman en los tumores renales de células claras (expresado en porcentaje).

INFILTRACIÓN

De los 50 casos que conforman la muestra, 20 no eran infiltrantes, 10 invadían la capsula renal, 12 los tejidos perirrenales y 8 la vena renal (**Tabla VIII**). Ningún caso infiltró la fascia de Gerota. De los 8 casos que invadían la vena renal, 3 presentaban trombos tumorales y 5 invasión de la pared vascular (**Figura 33**).

Tabla VIII. Invasión perirrenal y vascular de los tumores renales de Células Claras.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No infiltra	20	40,0	40,0	40,0
Capsula	10	20,0	20,0	60,0
T.perirrenales	12	24,0	24,0	84,0
Vena renal	8	16,0	16,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

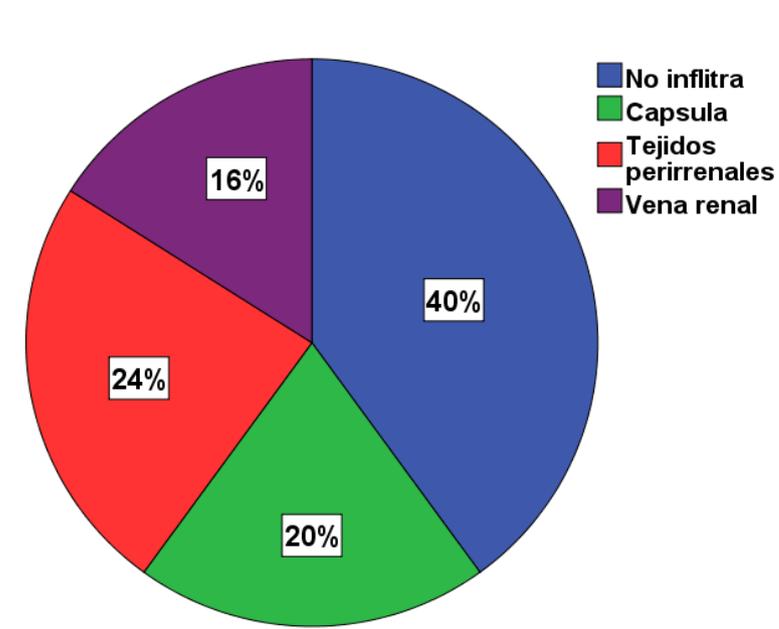


Figura 33. Infiltración e invasión vascular de los Tumores Renales de Células Claras (expresado en porcentaje).

ESTADIFICACIÓN: TNM Y ROBSON

➤ DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM (tumor-ganglio-metástasis)

Los tumores en estadio T1 fueron los más frecuentes, sumando 27 casos (54 %). Son seguidos en frecuencia por los T3, por la presencia de invasión vascular, con 21 casos (42 %). Se han encontrado solo 2 casos (4 %) de tumores en estadio T2 (**Tabla IX y figura 34**). En nuestra muestra, no encontramos tumores en estadio T4, que invadan más allá de la fascia de Gerota.

Tabla IX. Distribución de los tumores según el estadio TNM 2009. (AJCC y UICC).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	T1	27	54,0	54,0	54,0
	T2	2	4,0	4,0	58,0
	T3	21	42,0	42,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

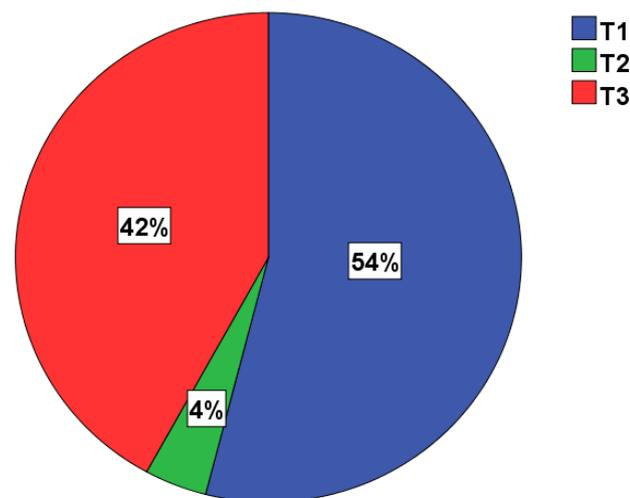


Figura 34. Distribución de los Tumores Renales de Células Claras según el estadio TNM 2009.

➤ DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN CLASIFICACIÓN DE ROBSON

Se encontraron 29 casos (58 %) Robson I, 12 casos (24 %) Robson II por invasión de la grasa perirrenal. Los 9 casos restantes (18 %) fueron Robson III por afectación vascular (**Tabla X**). No se hallaron casos en nuestra muestra que invadan órganos vecinos o con metástasis al momento de su evaluación pre y posoperatoria inmediata clasificados como Robson IV (**Figura 35**).

Tabla X. Distribución de los tumores según la clasificación de Robson

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Robson I	29	58,0	58,0	58,0
Robson II	12	24,0	24,0	82,0
Robson III	9	18,0	18,0	100,0
Total	50	100,0	100,0	

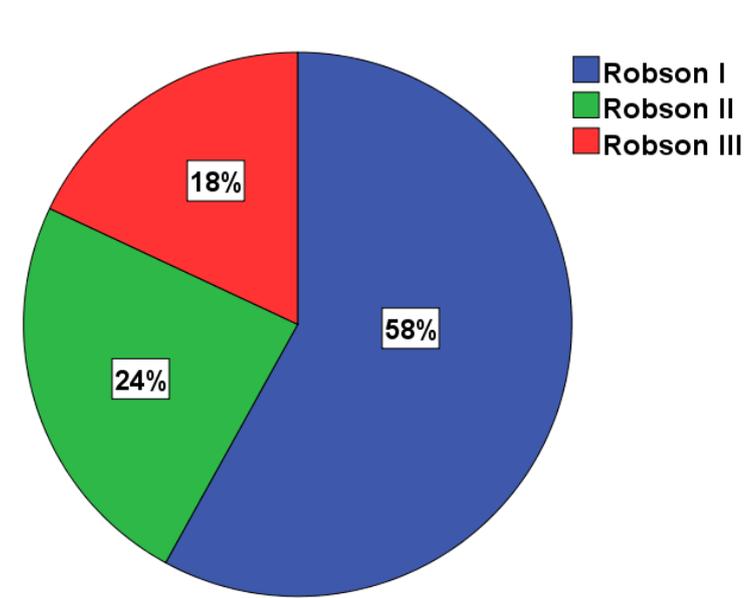


Figura 35. Distribución de los Tumores Renales de Células Claras según la clasificación de Robson.

DENSIDAD MICROVASCULAR

El promedio de densidad microvascular encontrado en los tumores renales, fue de 29,7 microvasos por campo. Cada contó con un área de 64.737 micras cuadradas (0,06 mm²) (**Figura 36**).

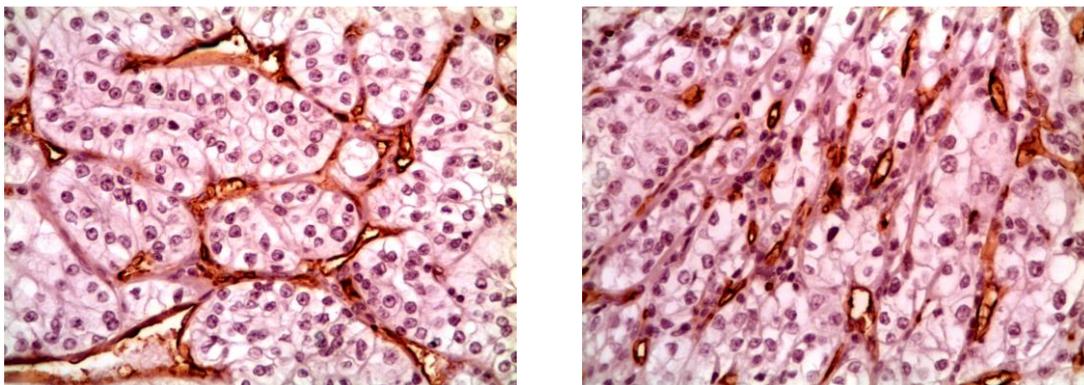


Figura 36. Tumor Renal de Células Claras. Puede visualizarse la microdensidad vascular evidenciada por inmunomarcación con CD34. 400x.

INMUNOTINCIÓN PARA VEGF

Se estudiaron un total de 21 casos seleccionados al azar. La totalidad de los casos fueron positivos para VEGF. Se distinguieron dos zonas de tinción predominante, una a nivel solamente citoplasmático y otra a nivel de membrana citoplasmática. Los preparados que marcaban a nivel de membrana, también lo hacían a nivel citoplasmático, pero no todos los que marcaban en citoplasma lo hacían en membrana, por lo cual se distinguieron dos grupos: los que solamente tiñeron el citoplasma (57 % de los casos) y los que tiñeron membrana plasmática y citoplasma (43 %) (**Figura 37**).

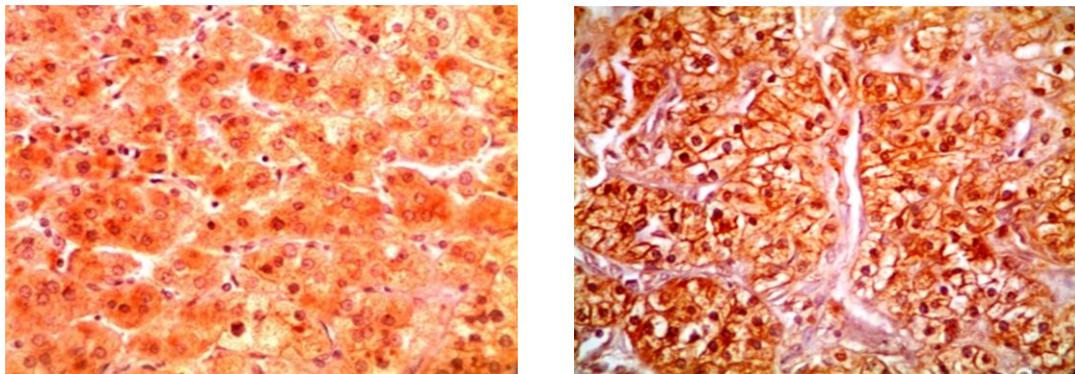


Figura 37. Tumor renal de Células Claras inmunomarcado con VEGF. Izquierda: tinción citoplasmática. Derecha: tinción de membrana citoplasmática y citoplasma. 400x.

La intensidad de marcación fue leve en 7 casos (33,3 %), moderada en 3 (14,3 %) e intensa en 11 casos (52,4 %) (**Figura 38**).

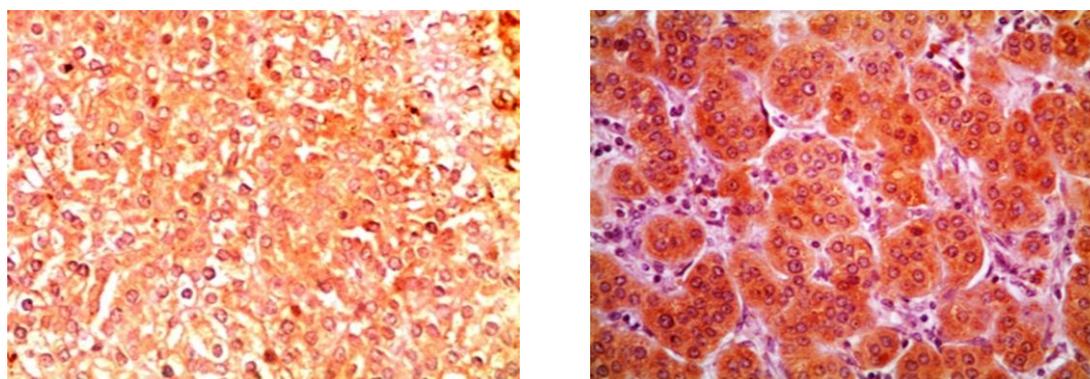


Figura 38. Tumor renal de Células Claras inmunomarcado con VEGF. Izquierda: tinción citoplasmática leve. Derecha: tinción citoplasmática intensa.400x.

De los 21 casos, 18 casos (86 %) presentaron marcación generalizada como las figuras mostradas con anterioridad, restando solamente 3 casos (14 %) donde la marcación fue focalizada puntualmente en algún conglomerado celular o célula aislada (**Figura 39**).

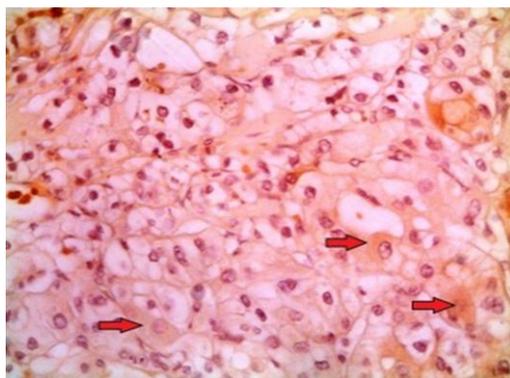


Figura 39. Tumor renal de Células Claras inmunomarcado con VEGF. Marcación focalizada solo en algunos grupos celulares (flechas rojas). 400x.

SOBREVIDA POSOPERATORIA

Se constataron 15 defunciones durante un período de seguimiento de 5 años a partir del día quirúrgico. Los fallecimientos ocurrieron en los meses: 7, 8, 9, 20, 29, 32, 39, 42, 43, 44, 47, 54, 55, 57 y 60, siendo las causas de los fallecimientos las siguientes:

- 10 defunciones por progresión tumoral, entre las que se encuentran metástasis óseas y pulmonares como las de mayor frecuencia, un caso de metástasis cerebral y otro caso de invasión de riñón contralateral con metástasis múltiples.
- 1 caso de defunción por complicación posoperatoria (hemorragia).
- 4 defunciones por otras causas no relacionadas con el tumor primario: 1 caso de cáncer de mama, 1 de cáncer de útero y 2 casos por descompensación cardíaca

B-ESTUDIOS CORRELACIONALES

Se realizaron estudios correlacionales de Pearson y de Spearman entre diferentes variables analizadas.

CORRELACIÓN EDAD/TAMAÑO TUMORAL

No hubo correlación entre la edad y el tamaño tumoral, utilizando el test de Spearman y el de Pearson ($p = .41$) (**Tabla XI**).

Tabla XI. Correlación entre la edad y el tamaño tumoral: Test de Spearman. Sin Significación estadística.

		Edad	Tamaño
Edad	Correlación de Pearson	1	,119
	Sig. (bilateral)		,410
	N	50	50
Tamaño	Correlación de Pearson	,119	1
	Sig. (bilateral)	,410	
	N	50	50

CORRELACIÓN GENERO/ESTADIO TUMORAL SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM

No hubo correlación estadísticamente significativa ($p = .86$). (**Tabla XII y XIII**)

Tabla XII. Correlación entre el género y el estadio tumoral según la clasificación TNM. Medidas direccionales.

			Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	d de Somers	Simétrica	,023	,135	,172	,863
		Sexo dependiente	,020	,114	,172	,863
		Estadificación dependiente	,029	,166	,172	,863

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla XIII . Correlación entre el género y el estadio tumoral según la clasificación TNM. Medidas simétricas.

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	,024	,137	,172	,863
	Tau-c de Kendall	,021	,121	,172	,863
	Gamma	,052	,302	,172	,863
N de casos válidos		50			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

CORRELACIÓN EDAD/ESTADIO TUMORAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM.

No hubo correlación estadísticamente significativa entre la edad y los estadios tumorales realizando comparaciones múltiples mediante Anova ($p > ,07$) (**Figura 40 y Tabla XIV**).

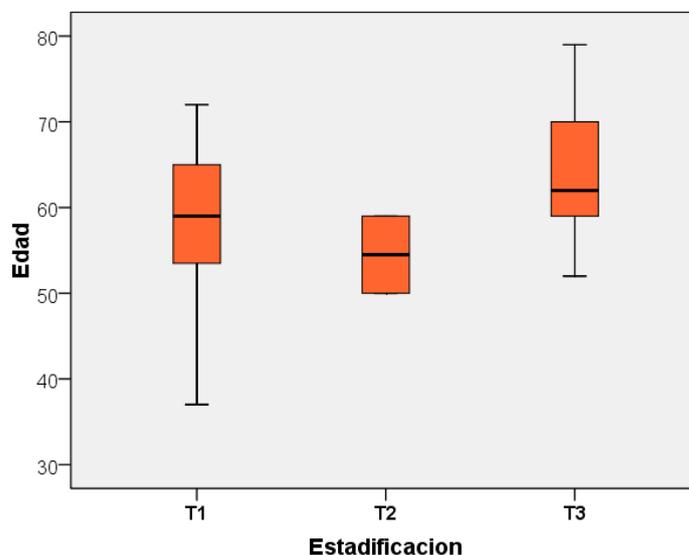


Figura40. Gráfico box-plot, mostrando la relación entre la edad y los estadios tumorales según la clasificación TNM.

Tabla XIV. Correlación entre la edad y los estadios tumorales mediante ANOVA

ANOVA	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	432,316	2	216,158	2,809	,070
Intra-grupos	3617,304	47	76,964		
Total	4049,620	49			

CORRELACIÓN ENTRE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EL ESTADIO TUMORAL SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM

No se encuentra correlación estadísticamente significativa entre la presentación clínica y el estadio tumoral según la clasificación TNM (p ,36) (Figura 41 y tablas XV-XVI).

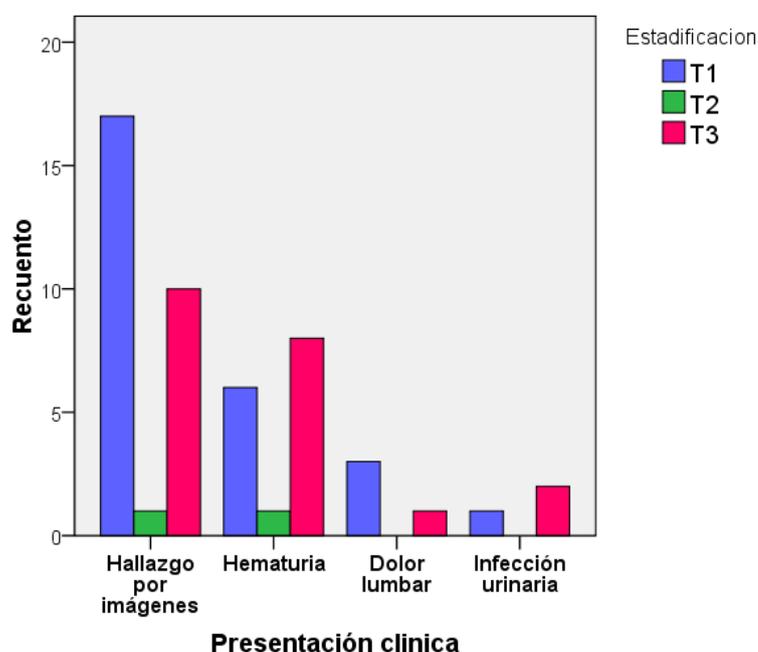


Figura41. Gráfico de barras, mostrando la correlación entre tumores en estadios T1, T2 y T3 y la presentación clínica que llevó al paciente a la consulta.

Tabla XV. Correlación entre la presentación clínica y el estadio tumoral según la clasificación TNM. Medida direccional.

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada		
Ordinal por ordinal	d de Somers	Simétrica	,122	,133	,915	,360
		Presentación clínica dependiente	,128	,140	,915	,360
		Estadificación dependiente	,116	,127	,915	,360

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla XVI. Correlación entre la presentación clínica y el estadio tumoral según la clasificación TNM. Medida simétrica.

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada	
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	,122	,133	,915	,360
	Tau-c de Kendall	,102	,111	,915	,360
	Gamma	,213	,227	,915	,360
N de casos válidos		50			

CORRELACION TAMAÑO TUMORAL/GRADO HISTOLOGICO DE FUHRMAN

Se analizó el tamaño tumoral en relación al grado histológico de Fuhrman, mediante tablas de contingencia, encontrando que existe relación estadísticamente significativa entre ambos ($p < ,02$), cuando se agrupa la variable “tamaño” en tumores menores o iguales a 4 cm y mayores a 4 cm, como queda demostrado con los estadísticos d de Somers, Tau-b y c de Kendall y Gamma (**Tabla XVII y XVIII**). Puede visualizarse también en el gráfico de barras el predominio de altos grados histológicos en los tumores mayores a 4 cm (**Figura 42**).

Tabla XVII. Correlación entre el tamaño tumoral y grado histológico de Fuhrman. Medida direccional. Con significación estadística.

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada	
Ordinal por ordinal	Simétrica	,277	,115	2,255	,024
	Grupo Tamaño 4 dependiente	,272	,113	2,255	,024
	Grado de Fuhrman dependiente	,281	,123	2,255	,024

Tabla XVIII. Correlación entre el tamaño tumoral y grado histológico de Fuhrman. Medida simétrica. Con significación estadística.

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada	
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	,277	,115	2,255	,024
	Tau-c de Kendall	,259	,115	2,255	,024
	Gamma	,591	,227	2,255	,024
N de casos válidos		50			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

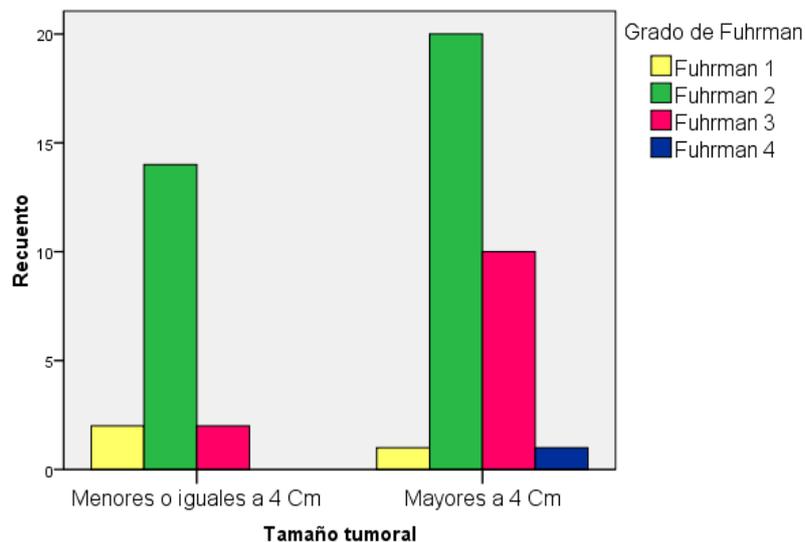


Figura 42. Correlación entre el tamaño tumoral y grado histológico de Fuhrman.

CORRELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO TUMORAL Y LA MDV

Mediante el test de Spearman también se evaluó la correlación entre el tamaño tumoral y la MDV. Dichas variables, se correlacionaron inversamente en forma estadísticamente significativas ($p < ,01$) (**Tabla XIX**). Se realiza una representación gráfica de la distribución de la variable cuantitativa (MDV) en dos grupos establecidos según el tamaño tumoral menor o mayor a 4 cm, obteniendo como resultado una aproximación visual al contraste de hipótesis, con mayor MDV en tumores menores o iguales a 4 cm y menor MDV en los de mayor tamaño (**Figura 43**).

Tabla XIX. Correlación entre el tamaño tumoral y la MDV con CD34.

			Tamaño	CD 34
Rho de Spearman	Tamaño	Coefficiente de correlación	1,000	-,359*
		Sig. (bilateral)	.	,010
		N	50	50
	CD 34	Coefficiente de correlación	-,359*	1,000
		Sig. (bilateral)	,010	.
		N	50	50

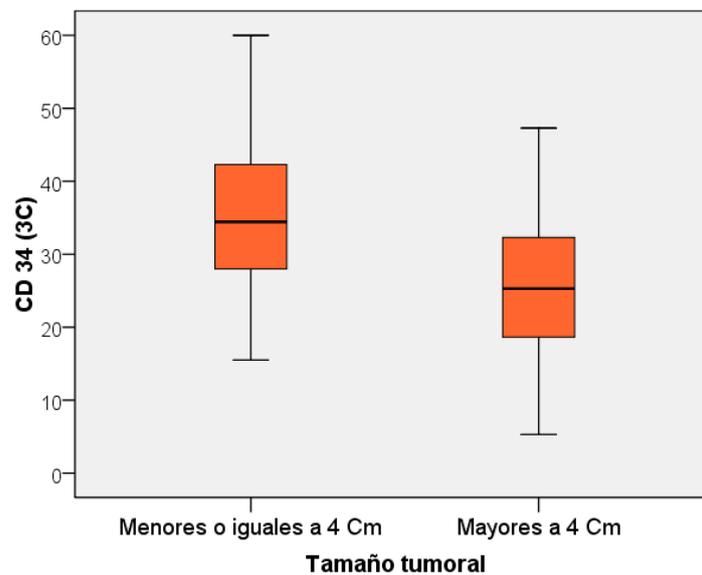


Figura43. Gráfico box-plot. Distribución de la MDV con CD34 en dos grupos diferentes según el tamaño tumoral en menores o iguales a 4cm y mayores a 4 cm.

CORRELACIÓN ENTRE MICRODENSIDAD VASCULAR Y GRADOS TUMORALES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM Y DE ROBSON

La mayor parte de los tumores con baja MDV se agrupan en el estadio T3, mientras que la mayoría de los tumores de elevada MVD se agrupan en el estadio T1 (**Figura 44**). Dicha diferencia, es notoria al visualizar los gráficos, pero carece de significación estadística ($p ,25$) (**Tabla XX**).

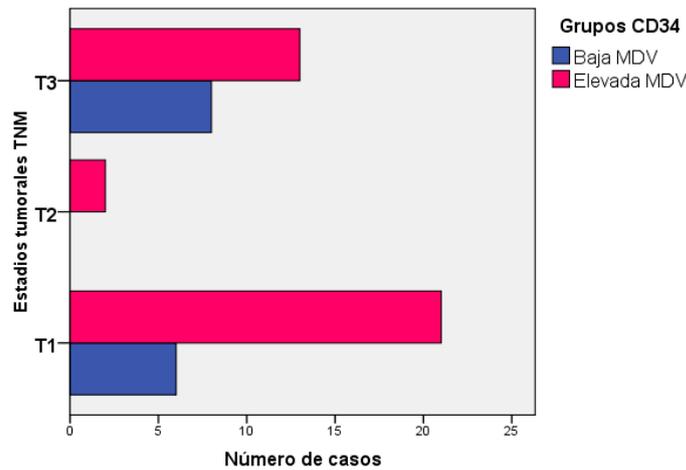


Figura 44. Relación entre la MDV y los estadios tumorales según la clasificación TNM.

Tabla XX. Informe estadístico de relación entre la MDV y los estadios tumorales según la clasificación TNM.

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	-,163	,140	-1,149	,251
	Tau-c de Kendall	-,150	,131	-1,149	,251
	Gamma	-,343	,276	-1,149	,251
N de casos válidos		50			

Algo similar ocurre al correlacionar la MDV con los estadios tumorales de Robson, donde la mayor parte de los tumores con elevada MDV se encuentra en estadios tempranos como el Robson I , aunque tampoco resultaron con significación estadística ($p > .1$) (**Figura 45 y tabla XXI**).

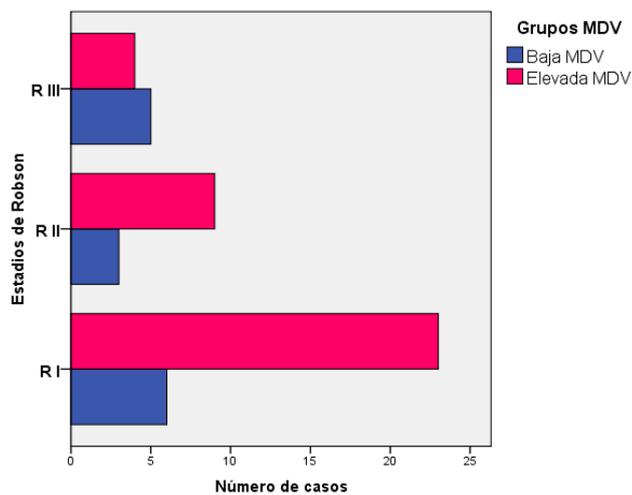


Figura 45. Relación entre la MDV y los estadios tumorales de Robson.

Tabla XXI. Relación estadística entre la MDV y los estadios tumorales de Robson.

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	-,231	,140	-1,608	,108
	Tau-c de Kendall	-,222	,138	-1,608	,108
	Gamma	-,436	,229	-1,608	,108
N de casos válidos		50			

CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO NUCLEAR DE FUHRMAN Y LA MDV

Al correlacionar grado nuclear de Fuhrman con la MDV se evidencia que un bajo grado de Fuhrman se correlaciona con una elevada MVD, aunque dicha diferencia no llega a ser estadísticamente significativa ($p = ,073$) (**Tabla XXII**). Puede también observarse en el gráfico box-plot que las medianas en la MDV del Fuhrman 1 y 2 son casi idénticas, pero difieren en el Fuhrman 3, donde la mediana de la MDV es notoriamente menor (**Figura 46**).

Tabla XXII. Correlación entre el grado nuclear de Fuhrman y la microdensidad vascular.

ANOVA CD34(3C)	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	948,946	3	316,315	2,479	,073
Intra-grupos	5869,737	46	127,603		
Total	6818,683	49			

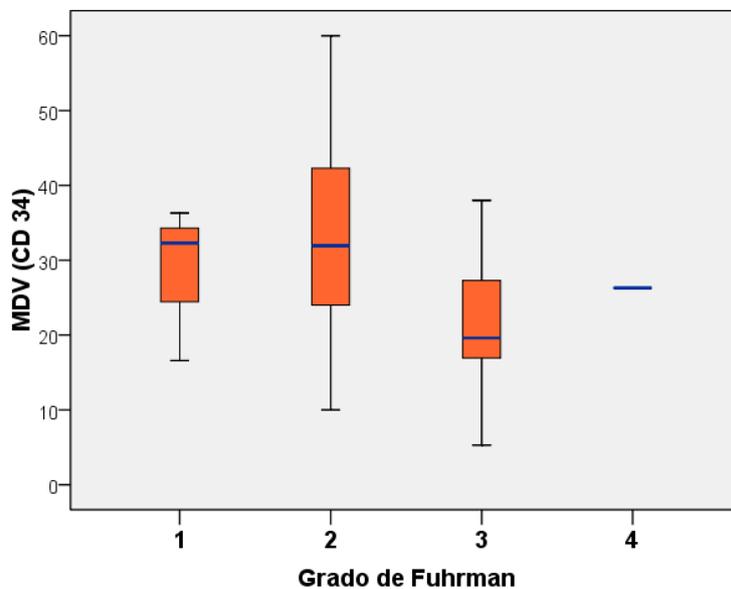


Figura 46. Gráfico box-plot. Distribución de la MDV con CD34, según el grado tumoral de Fuhrman.

Agrupando los tumores renales según su baja o alta MDV y realizando una correlación con el grado tumoral de Fuhrman, se obtienen diferencias significativas ($p,017$) (**Tabla XXIII y XXIV**).

Tabla XXIII. Correlación entre la microdensidad vascular el grado nuclear de Fuhrman.

		Medidas simétricas			
		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	-,338	,136	-2,383	,017
	Tau-c de Kendall	-,320	,134	-2,383	,017
	Gamma	-,606	,207	-2,383	,017
N de casos válidos		50			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Nota: Los tumores fueron divididos en dos grupos, de baja microdensidad vascular y de alta microdensidad vascular.

Tabla XXIV. Correlación entre la microdensidad vascular el grado nuclear de Fuhrman.

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal d de Por Somers Ordinal	Simétrica	-,338	,136	-2,383	,017
	Grado de Fuhrman dependiente	-,340	,140	-2,383	,017
	Gruposc3410c dependiente	-,336	,135	-2,383	,017

CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y LOS GRADOS NUCLEARES DE FUHRMAN

No se encuentra correlación significativa entre los grados nucleares de Fuhrman y la intensidad de la marcación con VEGF ($P=,27$). Tampoco con la forma de marcación focalizada o generalizada ($P=,053$), ni con el sitio de marcación ($P=,73$) (Tabla XXV, XXVI y XXVII).

Tabla XXV. Correlación entre el grado nuclear de Fuhrman y la intensidad de marcación con VEGF

		Valor	Error típ. asint.	T aproximada	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	,199	,184	1,088	,276
	Tau-c de Kendall	,163	,150	1,088	,276
	Gamma	,333	,303	1,088	,276
N de casos válidos		21			

Tabla XXVI. Correlación entre el grado nuclear de Fuhrman y la marcación focalizada o generalizada de marcación con VEGF

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	-,310	,098	-1,932	,053
	Tau-c de Kendall	-,218	,113	-1,932	,053
	Gamma	-1,000	,000	-1,932	,053
N de casos válidos		21			

Tabla XXVII. Correlación entre el grado nuclear de Fuhrman y el sitio de marcación con VEGF

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	,073	,215	,342	,732
	Tau-c de Kendall	,073	,212	,342	,732
	Gamma	,143	,412	,342	,732
N de casos válidos		21			

CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y LA INFILTRACIÓN TUMORAL DE TEJIDOS VECINOS

No existe relación estadísticamente significativa entre el grado de intensidad de marcación de con VEGF y la infiltración tumoral (*Tabla XXVIII y XXIX*).

Tabla XXVIII. Tabla de contingencia direccional. Relación entre VEGF e infiltración

			Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	d de Somers	Simétrica	-,190	,216	-,880	,379
		Infiltración dependiente	-,202	,230	-,880	,379
		VEGFImi dependiente	-,179	,204	-,880	,379

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla XXIX. Tabla de contingencia de simetría. Relación entre VEGF e infiltración tumoral.

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	-,190	,216	-,880	,379
	Tau-c de Kendall	-,185	,211	-,880	,379
	Gamma	-,270	,301	-,880	,379
N de casos válidos		18			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y EL TAMAÑO TUMORAL

No se encuentra relación estadísticamente significativa entre ambas variables en estudio ($p = ,4$) (**Figura 47 y tablas XXX- XXXI**).

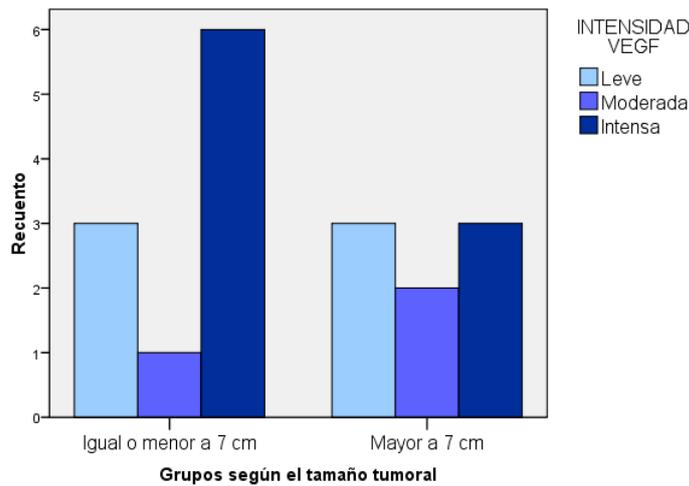


Figura47. Relación entre diferentes intensidades de marcación con VEGF y el tamaño tumoral.

Tabla XXX. Tabla de contingencia direccional entre VEGF y tamaño tumoral.

			Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	d de Somers	Simétrica	-,168	,220	-,762	,446
		Grupo tamaño dependiente	-,152	,200	-,762	,446
		VEGFmi dependiente	-,188	,246	-,762	,446

Tabla . XXXI. Tabla de contingencia de simetria entre VEGF y tamaño tumoral.

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	-,169	,222	-,762	,446
	Tau-c de Kendall	-,185	,243	-,762	,446
	Gamma	-,294	,371	-,762	,446
N de casos válidos		18			

CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y LOS ESTADIOS TUMORALES DE ROBSON Y TNM

No existe correlación estadísticamente significativas entre la inmunomarcación con VEGF y los estadios tumorales de Robson ($p= ,74$) tanto con medidas direccionales como simétricas (**Tablas XXXII y XXXIII**). Tampoco se halló correlación entre la intensidad de marcación con VEGF y el estadio tumoral según TNM ($p= ,21$) (**Tablas XXXIV y XXXV**).

Tabla XXXII. Tabla de contingencia entre intensidad de marcación con VEGF y estadios tumorales de Robson. Medidas direccionales.

			Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	d de Somers	Simétrica	,072	,218	,331	,740
		VEGFImi dependiente	,068	,207	,331	,740
		Robson dependiente	,076	,230	,331	,740

Tabla . XXXIII. Tabla de contingencia entre intensidad de marcación con VEGF y estadios tumorales de Robson. Medidas simétricas.

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	,072	,218	,331	,740
	Tau-c de Kendall	,068	,205	,331	,740
	Gamma	,109	,327	,331	,740
N de casos válidos		21			

Tabla . XXXIV. Tabla de contingencia entre intensidad de marcación con VEGF y estadios tumorales según la clasificación TNM. Medidas direccionales.

			Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Ordinal por ordinal	d de Somers	Simétrica	,255	,203	1,247	,212
		Estadificación dependiente	,229	,184	1,247	,212
		VEGFImi dependiente	,288	,229	1,247	,212

Tabla . XXXV. Tabla de contingencia entre intensidad de marcación con VEGF y estadios tumorales según la clasificación TNM. Medidas simétricas.

		Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. Aproximada
Ordinal por ordinal	Tau-b de Kendall	,257	,204	1,247	,212
	Tau-c de Kendall	,272	,218	1,247	,212
	Gamma	,455	,321	1,247	,212
N de casos válidos		21			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

CORRELACIÓN ENTRE LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF Y LA MDV

Se realiza correlación entre las diferentes intensidades de inmunomarcación con VEGF (leve, moderada e intensa) y la MDV. Se observa en el siguiente gráfico box-plot (**Figura 48**) que la media de la MDV en cada grupo se eleva a medida que aumenta la intensidad de VEGF. Se observa con mayor claridad viendo el gráfico de medias (**Figura 49**). Dicha diferencia a pesar de no contar con aval estadístico, se encuentra muy cerca de ser significativa (p ,066) (**Tabla XXXVI**). Uniendo los grupos de tinción leve y moderada para comparar con los de inmunomarcación intensa, se llega a la significancia estadística (p ,018) (**Tabla XXXVII**).

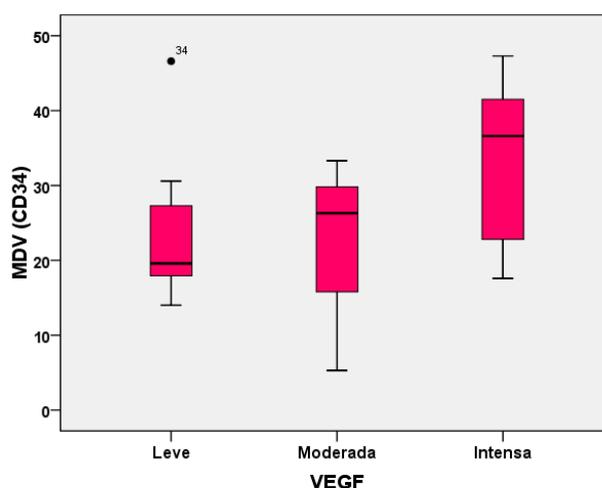


Figura48. Gráfico box-plot. Correlación entre la MDV y las intensidades de inmunomarcación con VEGF.

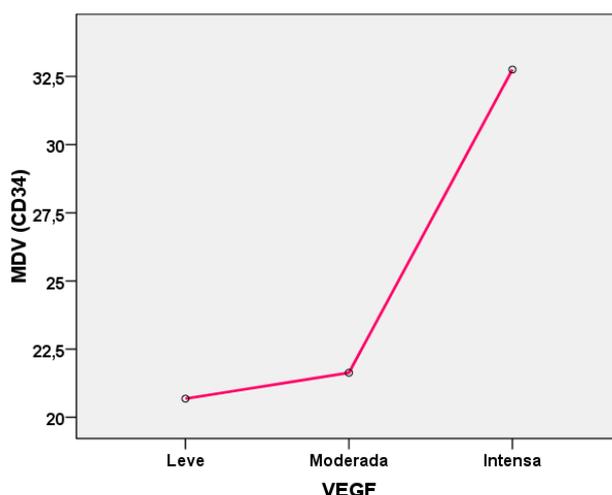


Figura 49. Gráfico de las medias entre cada grupo de intensidad de marcación con VEGF y la MDV.

Tabla XXXVI Anova de un factor. Relación entre la MDV y la intensidad de Inmunomarcación con VEGF en 3 grupos (leve, moderada e intensa tinción).

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	685,743	2	342,872	3,209	,066
Intra-grupos	1816,262	17	106,839		
Total	2502,006	19			

Tabla XXXVII. Prueba T para muestras independientes. Relación entre la MDV y la intensidad de Inmunomarcación con VEGF en dos grupos: leve/moderada intensidad (juntos) en relación a los de elevada intensidad de tinción.

		Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
							95% IC			
		F	Sig.	t	gl	Sig. bilateral	Dif. de medias	Error típ. diferencia	Inferior	Superior
MDV	Asume varianzas iguales	1,937	,181	-2,602	18	,018	-11,755	4,517	-21,245	-2,264
	No asume varianzas iguales			-2,669	17,979	,016	-11,755	4,404	-21,007	-2,502

Puede observarse que la mayor MDV se halla en tumores que marcan VEGF en forma combinada a nivel del citoplasma y de la membrana citoplasmática (**Figura 50**), aunque dicha diferencia no tiene significancia estadística ($p = ,167$) (**Tabla XXXVIII**). Tampoco se halla diferencia significativa entre la MDV entre casos de marcación de VEGF focalizada o generalizada ($p = ,754$).

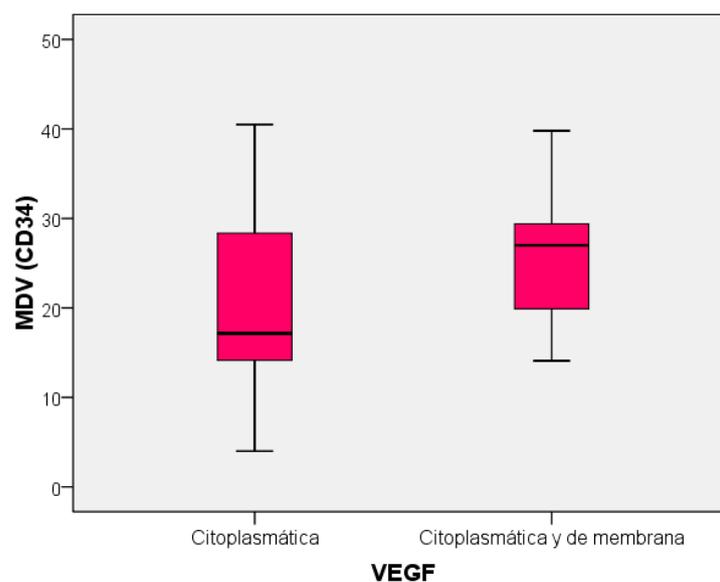


Figura 50. Gráfico box-plot. Correlación entre la MDV y la inmunomarcación con VEGF (citoplasmática o citoplasmática y de membrana).

Tabla XXXVIII. Prueba T para muestras independientes. Relación entre la MDV y la marcación con VEGF citoplasmática o citoplasmática y de membrana plasmática.

	Levene		Prueba T para la igualdad de medias						
								95% Intervalo de confianza	
	F	Sig.	t	gl	Sig. Bilat.	Dif. de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Sup.
Varianzas iguales	,640	,433	-1,437	19	,167	-7,372	5,130	-18,109	3,364
No se han asumido varianzas iguales			-1,501	19,000	,150	-7,372	4,911	-17,651	2,906

C- ESTUDIOS ESTADÍSTICOS DE SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA GLOBAL

La tasa de supervivencia global, determinada a los 5 años, es del 70 % (*Figura 51*), mientras que la tasa de supervivencia cáncer específica, que excluye a los casos de pacientes fallecidos por otras patologías, es del 77 % a los 5 años (*Figura 52*).

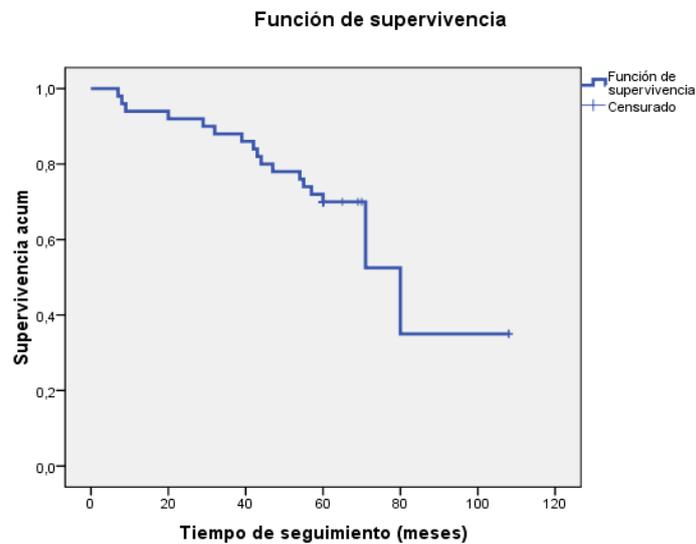


Figura 51. Test de Kaplan Meier. Curva de Supervivencia global, estimada en 70% de sobrevida a los 5 años pos-nefrectomía radical.

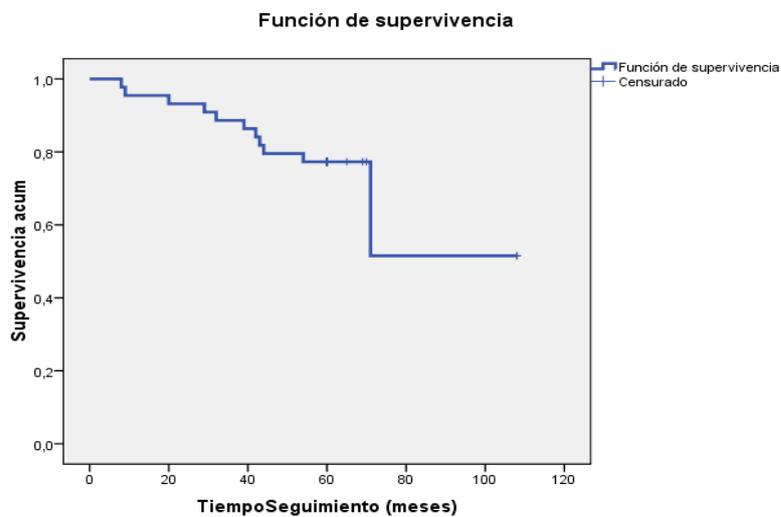


Figura 52. Test de Kaplan Meier. Curva de Supervivencia cáncer específica, estimada en 77% de sobrevida a los 5 años pos-nefrectomía radical.

SUPERVIVENCIA CANCER ESPECÍFICA

Se evaluó la sobrevida cáncer específica, según el género del paciente, encontrando que los pacientes femeninos cuentan con una sobrevida mayor que los masculinos a 5 años. Al utilizar el test de Kaplan Meier, se visualiza la diferencia entre las curvas de ambos géneros, aunque la misma no llega a ser estadísticamente significativa ($p= 0,063$) (*Tabla XXXIX y figura 53*).

Tabla XXXIX. Comparaciones globales. Sobrevida cáncer específica según el género.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,468	1	,063

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes géneros.

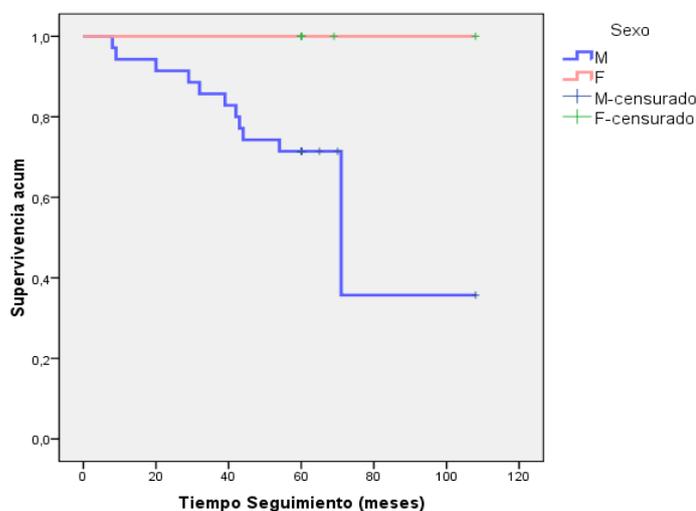


Figura 53. Test de Kaplan Meier. Curva de Supervivencia cáncer específico según género femenino (curva superior en rojo) y masculino (curva inferior en azul).

SUPERVIVENCIA SEGÚN LA MANIFESTACIÓN INICIAL DEL TUMOR

La forma de hallazgo del tumor primario, ya sea por métodos por imágenes como por signos y síntomas consultados por el paciente, no tuvo relación estadísticamente significativa, aunque puede visualizarse en la curva del test de Kaplan Meier que los tumores que se hallaron a través de ecografía y tomografía axial computada, parecen contar con mayor sobrevida posoperatoria ($p = ,582$) (*Tabla XL y figura 54*).

Tabla XL. Supervivencia cáncer específica según el diagnóstico inicial del tumor.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,304	1	,582

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes hallazgos.

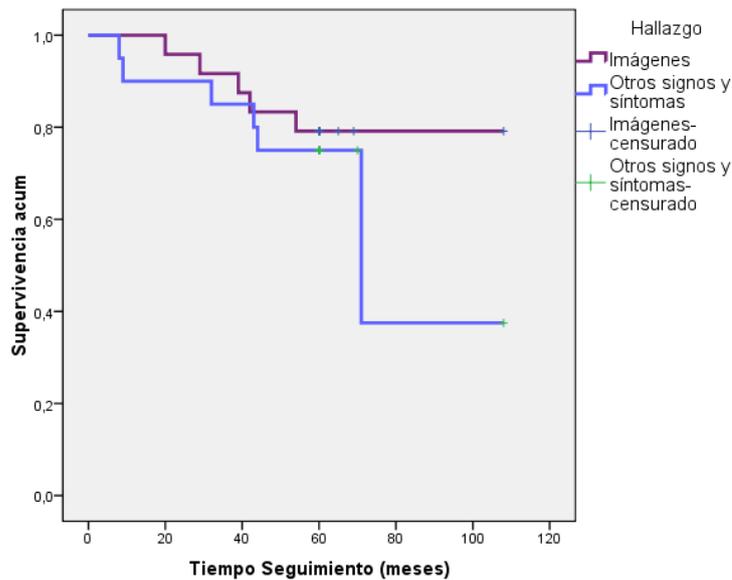


Figura 54. Test de Kaplan Meier. Supervivencia cáncer específica según la forma de diagnóstico inicial del tumor.

SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN A LA MDV

Los tumores con baja MDV, definidos como los que presentan 20 o menos microvasos por campo, presentaron diferencias estadísticamente significativas, respecto a la sobrevida posoperatoria cáncer específica de los que poseían una elevada MDV (más de 20 microvasos por campo). Los primeros tumores, representados por los de baja MDV, contaron con menor sobrevida posoperatoria (50 % a los 5 años), mientras que los segundos tumores de elevada MDV, mostraron una sobrevida mayor (87 % a los 5 años) (p ,004) (*Tabla XLI y figura 55*).

Tabla XLI. Correlación entre la microdensidad vascular y la sobrevida posoperatoria cáncer específica a los 5 años.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,236	1	,004

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Grupos de MDV con CD34 .

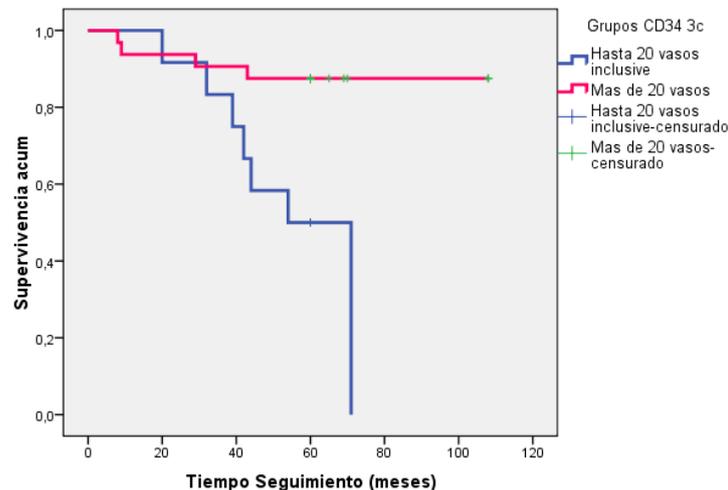


Figura 55. Test de Kaplan Meier.

Diferencias en la sobrevida posoperatoria cáncer específica. La elevada microdensidad vascular se correlaciona con una mayor sobrevida posoperatoria.

SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TAMAÑO TUMORAL

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia a los 3 años de los pacientes con tumores menores o iguales a 7 cm y los tumores mayores a 7 cm. Los primeros, cuentan con una supervivencia de 96 % y los segundos 67 % ($p = 0,004$) (**Tabla XLII y figura 56**). Dicha diferencia estadística cambia a los 5 años, pudiendo visualizarse como ambas curvas tienden a confluir perdiendo la diferencia estadística ($p = 0,199$) (**Tabla XLIII y figura 57**).

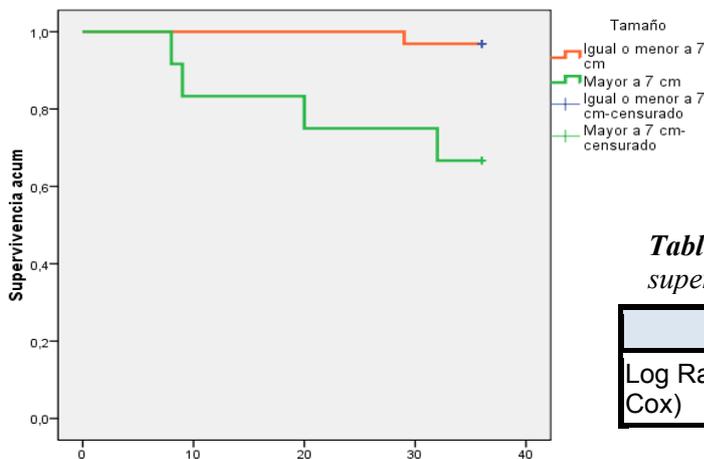


Tabla XLII. Estadísticos de supervivencia a 3 años según el tamaño.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,493	1	,004

Figura 56. Test de Kaplan Meier. Diferencias en la supervivencia cáncer específica a los 3 años de los pacientes con tumores mayores a 7 cm (curva inferior verde) y menores o iguales a 7 cm (curva superior naranja).

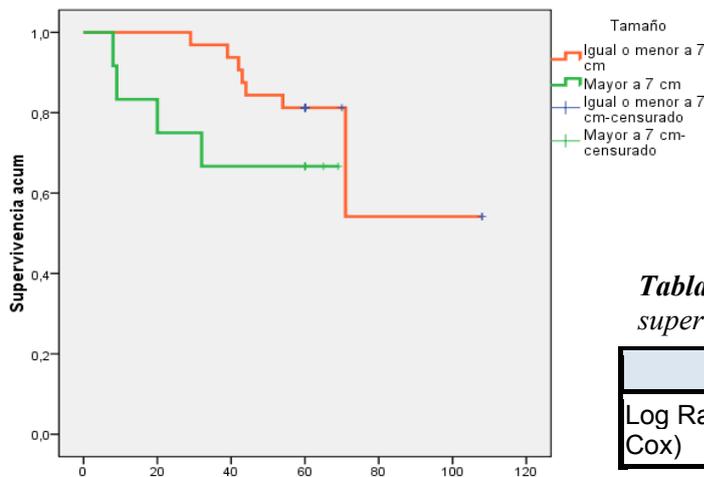


Tabla XLIII. Estadísticos de supervivencia a 5 años según el tamaño.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,651	1	,199

Figura 57. Test de Kaplan Meier. Diferencias en la supervivencia cáncer específica a los 5 años, de los pacientes con tumores mayores a 7 cm (curva inferior verde) y menores o iguales a 7 cm (curva superior naranja).

SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL DE ROBSON

Se analizó la relación entre los estadios de Robson y la supervivencia posoperatoria cáncer específica a los 5 años, encontrando que existe una clara correlación entre ambas variables. Los casos estudiados en el estadio tumoral de Robson I muestran una supervivencia del 92 %, el estadio de Robson II un 70 % y el estadio de Robson III un 38 % ($p < ,000$) (*Tabla XLIV y figura 58*).

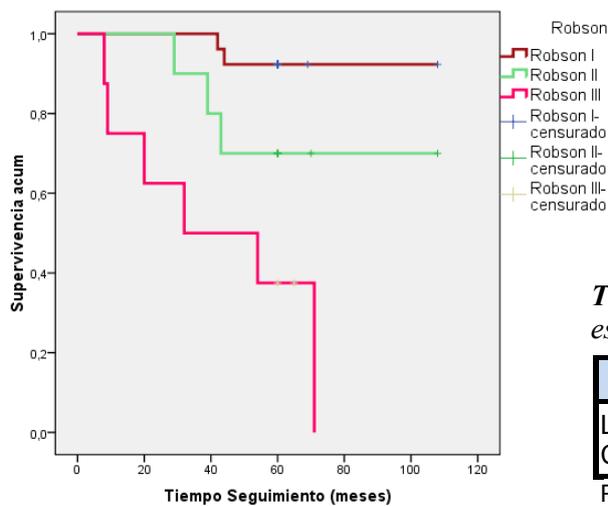


Figura 58. Test de Kaplan Meier. Diferencias en la supervivencia cáncer específica a los 5 años según estadios de Robson.

Tabla XLIV. Log Rank. Diferencias entre los estadios de Robson.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,196	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes grados de Robson.

SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL TNM

Respecto a los estadios tumorales TNM en relación a la sobrevida posoperatoria cáncer específica a los 5 años, el estadio T2, presenta una curva que muestra la mayor sobrevida de todos los estadios, seguida por los estadios T1 y T3 (**Figura 59**). La sobrevida estimada para los T2 es del 100 %, para los T1 es del 93 % y para los T3 es del 55 %, con diferencias estadísticamente significativas entre los tumores en estadios T1 y T2 respecto a los T3 ($p = ,004$) (**Tabla XLV**).

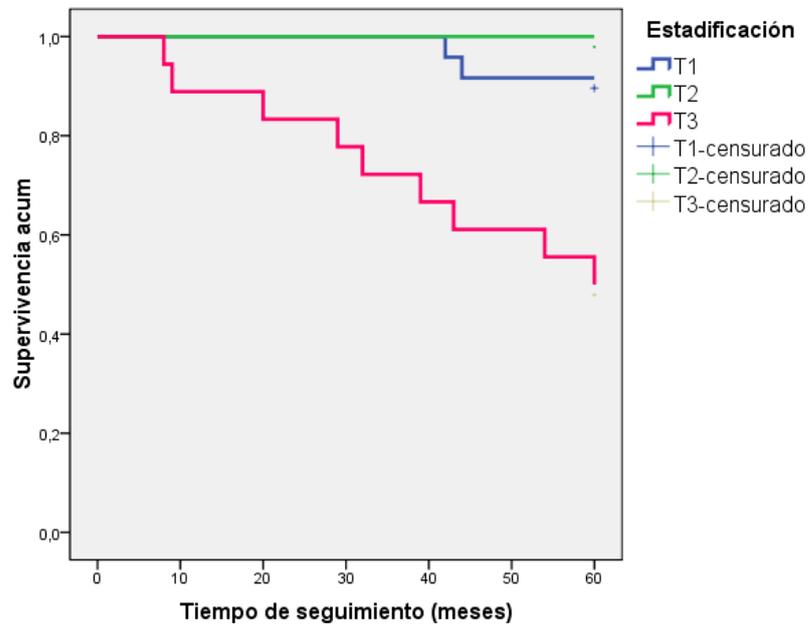


Figura 59. Test de Kaplan Meier. Diferencias en la sobrevida cáncer específica a los 5 años según estadios TNM

Tabla XLV. Log Rank. Diferencias entre los estadios T1 y T2 con el estadio T3

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,048	2	,004

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes estadios.

SUPERVIVENCIA SEGÚN EL GRADO TUMORAL DE FUHRMAN

El grado nuclear de Fuhrman, se encuentra significativamente relacionado con la sobrevida cáncer específica a los 5 años, mostrando que los bajos grados de Fuhrman (1 y 2) se correlacionan con mayor sobrevida posoperatoria, siendo la misma del 85 %, y que los grados altos de Fuhrman (3 y 4) se correlacionan con menor sobrevida posoperatoria, con un 53 % (p ,014) (*Figura 60 y tabla XLVI*).

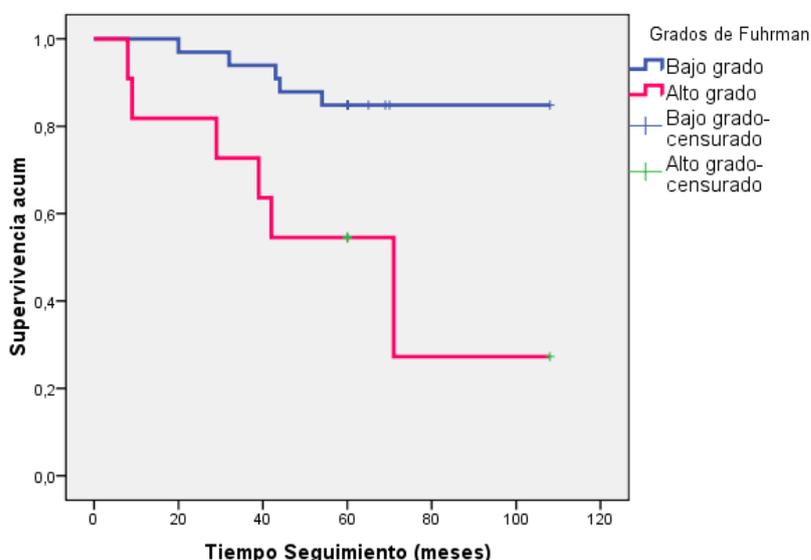


Figura 60. Test de Kaplan Meier. Diferencias en la sobrevida cáncer específica según el grado de Fuhrman.

Tabla XLVI. Log Rank. Diferencias entre los tumores de alto y bajo grado de Fuhrman.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,090	1	,014

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes grados de Fuhrman

SUPERVIVENCIA SEGÚN LA INVASIÓN DE TEJIDOS VECINOS

Al correlacionar la infiltración de la cápsula, de los tejidos perirrenales y de la vena renal, se encontró correlación significativa con la supervivencia cáncer específica a los 5 años ($p < ,000$), siendo mayor la sobrevida cuando no hay infiltración de ningún tejido (100 % a los 5 años), y sucesivamente menor al infiltrar capsula renal (80 % a los 5 años), tejidos perirrenales (70 % a los 5 años) y vena renal (28 % a los 5 años) (**Figura 61**).

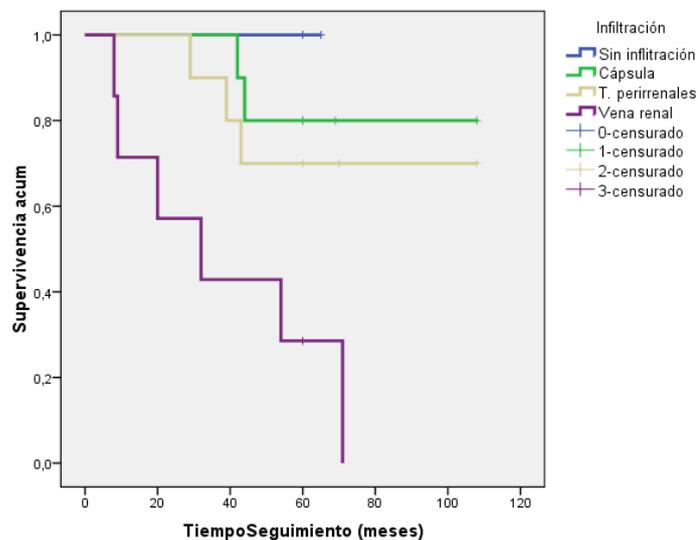


Figura 61. Test de Kaplan Meier. Diferencias en la sobrevida cáncer específica a los 5 años según los tejidos infiltrados.

SUPERVIVENCIA SEGÚN LA AFECTACIÓN VASCULAR TUMORAL

La presencia de embolia tumoral a nivel de la vena, fue también un predictor de sobrevida. Se correlacionan los 8 casos con embolias en vena renal (16 %) con los 42 casos sin embolias tumorales (82 %), encontrando una diferencia estadísticamente significativa, con una supervivencia cáncer específica de 15 % a los 5 años en los casos con embolia tumoral y 89 % en los casos libres de embolias ($p < ,000$) (**Figura 62**).

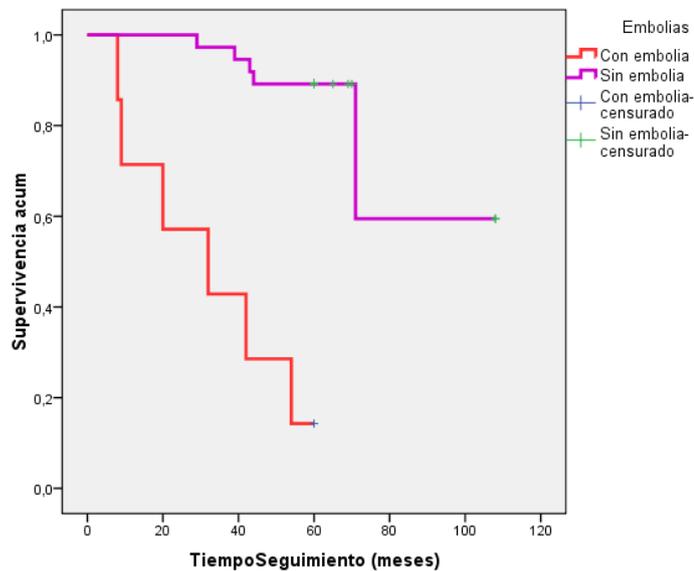


Figura 62. Test de Kaplan Meier. Diferencias en la sobrevida cáncer específica a los 5 años según la presencia de embolia tumoral. Curva superior: pacientes sin embolia tumoral. Curva Inferior: con embolia tumoral. ($p < ,000$).

SUPERVIVENCIA SEGÚN LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes intensidades de marcación con VEGF y la sobrevida posoperatoria ($p = ,65$) (*Tabla XLVII y figura 63*).

Tabla XLVII. Correlación entre diferentes intensidades de marcación con VEGF y la sobrevida.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,852	2	,653

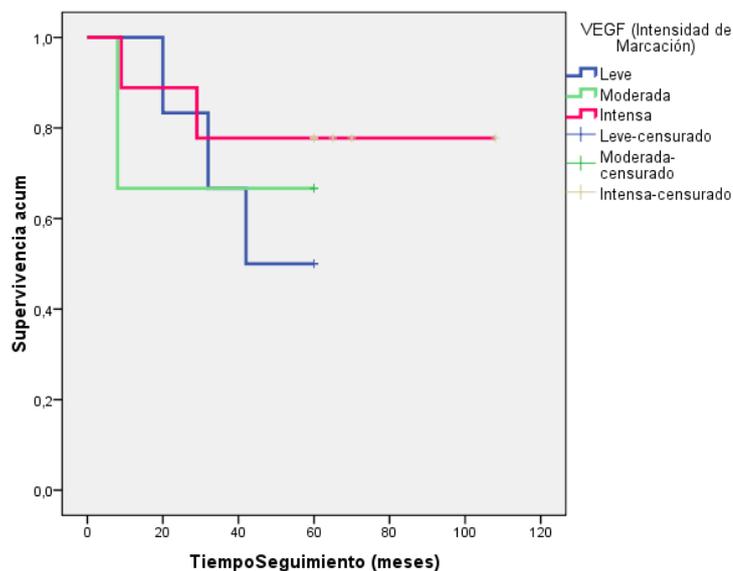


Figura 63. Test de Kaplan Meier. Correlación entre diferentes grados de marcación con VEGF y la sobrevida. No hay relación estadísticamente significativa.

Tampoco hay diferencia significativa en la sobrevida cáncer específica entre los tumores que marcaron VEGF en forma focalizada y los que lo hacían en forma generalizada (*Tabla XLVIII y Figura 64*).

Tabla XLVIII. Correlación entre diferentes intensidades de marcación con VEGF y la sobrevida cáncer específica a los 5 años.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,671	1	,196

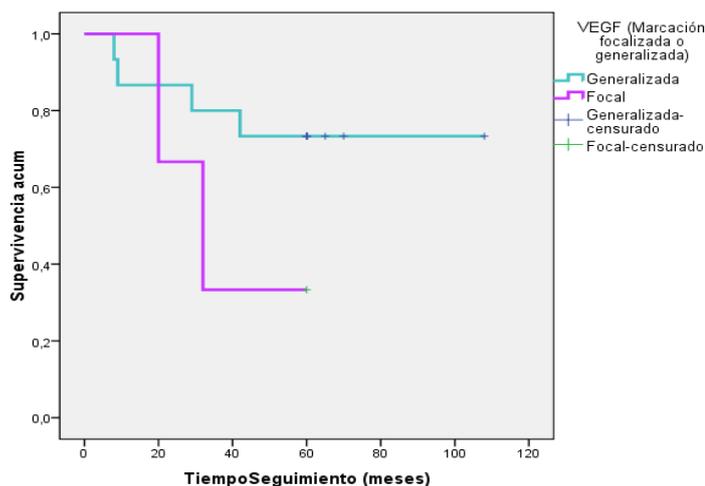


Figura 64. Test de Kaplan Meier. Correlación entre marcación focalizada o generalizada con VEGF y la sobrevida cáncer específica. Sin correlación estadísticamente significativa.

Al evaluar la diferencia en la sobrevida cáncer específica a los 5 años, entre los tumores con marcación de VEGF a nivel citoplasmática y de membrana con los tumores donde solo hubo marcación citoplasmática se visualizan en las curvas diferencias notorias entre las curvas, aunque carentes de significancia estadística (p ,48) (**Tabla XLIX y figura 65**).

Tabla XLIX. Correlación entre la marcación con VEGF (citoplasmática o citoplasmática y de membrana) y la sobrevida cáncer específica.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,494	1	,482

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de VEGF.

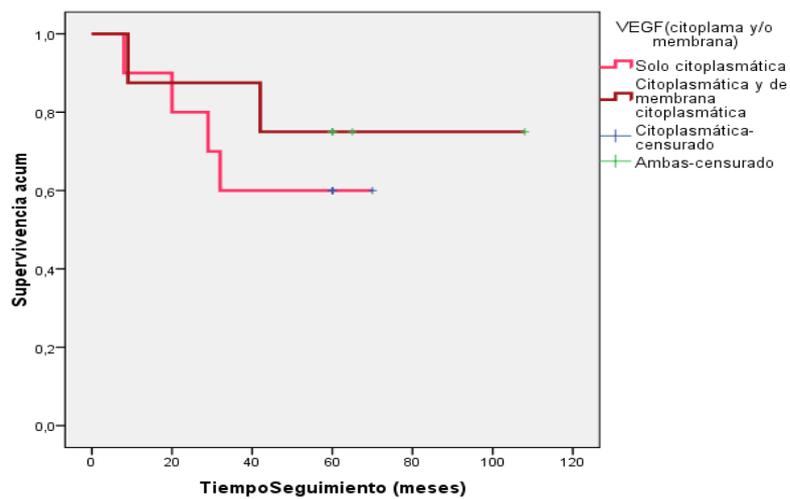


Figura 65. Test de Kaplan Meier. Correlación entre marcación citoplasmática o citoplasmática y de membrana con VEGF y la sobrevida cáncer específica a los 5 años. Sin correlación estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

El carcinoma renal de células claras, al igual que otros carcinomas renales, es resistente al tratamiento con radio y quimioterapia, debido a esto, se han desarrollado en la actualidad terapias que de alguna forma impidan el proceso de angiogénesis. Nuestros resultados, obtenidos a partir de 50 pacientes portadores de tumores renales de células claras de la población de Berazategui se compararon y analizaron con otros datos publicados. En el presente trabajo, 38 pacientes afectados resultaron ser del género masculino y 12 del femenino, es decir una relación 3/1 respectivamente. Nuestros datos, coinciden con los publicados por el Hospital Italiano de Buenos Aires, en el año 2015, donde encuentran una incidencia aumentada en el género masculino respecto al femenino, con una relación de 2,2/1 (Costabel, 2015). Otros autores encontraron en Europa, una incidencia de 1,5/1 (Ljungberg, 2007; Aron, 2008), mientras que en Estados Unidos la Sociedad Americana de Cáncer informa una incidencia de 1,6/1 en el año 2015 y en Cuba una relación de 1,8/1 (Perez, 2014), todas con mayor frecuencia en el género masculino. Dichas diferencias entre la población de Buenos Aires y otros países, podrían estar dadas por características poblacionales específicas, como la exposición a factores de riesgo asociados al cáncer renal tales como el asbesto, los derivados del petróleo, el tricloroetileno utilizado en la industria metalúrgica y alimentaria, pesticidas, el cadmio, sulfato de cobre, cromo y plomo (Anglada Curado, 2009). En relación a dichas sustancias carcinogénicas, nuestro estudio, fue realizado en pacientes que habitan el conurbano bonaerense, donde la contaminación ambiental dentro y fuera del ámbito laboral, es de mayor cuantía debido a la elevada concentración de fábricas. En Berazategui, la principal industria del vidrio emana gases tóxicos y residuos de la combustión, y además otras fábricas de productos plásticos, gomas, pesticidas y metalúrgicos entre muchos otros, constituyen una sumatoria de factores de riesgo para cáncer, con un total de 49 fábricas, algunas de las cuales han contaminado la costa Berazateguense de tal forma que fue cerrada al público debido al elevado grado de contaminación (Cabral 2012). Gran parte de los trabajadores fabriles pertenecen

al género masculino y sufren exposición prolongada a dichas sustancias. Una situación similar ocurre en España, donde una de las áreas de mayor incidencia de cáncer de riñón es la cornisa cantábrica y el Golfo de Vizcaya, correspondiendo a zonas con elevados índices de contaminación. Aunque no queda claro que ésta sea la causa principal de la enfermedad es, sin duda, uno de los factores que la promueven (García Perez, 2007).

La edad promedio de presentación en nuestro estudio, es de 60,2 años, con un rango comprendido entre los 37 y los 79 años. Evaluando otras estadísticas respecto a la edad de presentación o de detección de los tumores renales, no se halló grandes diferencias entre autores, como la publicada por el Hospital Privado de Córdoba, Argentina, con una casuística de 83 pacientes con carcinomas renales, donde la edad promedio de presentación es de 59 años (Bürgesser, 2014), y en otros países como en Costa Rica de 60,1 años (Garita, 2015) y Estados Unidos con un promedio de 63 años (Parker, 2016).

Evaluando la lateralidad del tumor, el riñón predominantemente afectado es el derecho, con un 58 % de los casos, mientras que el 42 % restante se localizan en riñón izquierdo. De tal forma, coincidimos con el predominio derecho publicado por otros autores (Acosta Jiménez, 2015; Iturriaga, 2015).

En nuestros pacientes, el hallazgo incidental es el evento que llevó al diagnóstico en el 50 % de los casos, mientras que la hematuria y el dolor son las manifestaciones presentes en segundo y tercer lugar respectivamente. Otras presentaciones como la infección urinaria o la astenia son de aparición menos frecuente al momento del diagnóstico. Diversas investigaciones, sostienen que al igual que en nuestro estudio, el hallazgo incidental es la forma de diagnóstico predominante en la última década (Villoldo, 2014; Costabel, 2015; Garita 2015). Creemos y coincidimos con otros autores que dicha forma de hallazgo es debido al incremento en la utilización de estudios por imágenes como la ecografía, tomografía axial computada y la resonancia magnética.

El tamaño tumoral promedio hallado en nuestros pacientes al momento del diagnóstico es de 6,8 cm, siendo semejante a lo publicado por otros trabajos, como el del Instituto Oncológico Alexander Fleming de la Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina, que publica en el año 2014 en una casuística con 285 pacientes con tumores renales de células claras, los cuales

presentaron al momento del diagnóstico un tamaño tumoral promedio de 6,1 cm (Villoldo, 2014). Otras casuísticas publican tamaños tumorales similares, con promedio de 5,7 cm (Garita, 2015).

Al analizar la distribución de los tumores según los grados nucleares de Fuhrman, podemos concluir que el 6 % se encuentran en un estadio de Fuhrman I, un 68 % en un Fuhrman II, un 24% en un Fuhrman III, y un 2 % en un Fuhrman IV. Otros estudios publican también, un claro predominio del grado histológico II, seguidos por el Fuhrman III (Garita, 2015; Costabel, 2015). Según Acosta Jimenez y col. (2015) en este sistema de gradación, los criterios que determinan pertenecer a uno u otro estadio, están sujetos a errores inter-observador, en particular, para el grado II-III. Para salvar dichos errores y que nuestras mediciones sean fiables hemos realizado mediciones micrométricas, las cuales no se realizan cotidianamente en otras investigaciones por no contar con dicha herramienta, por lo cual la distribución en grados de fuhrman presentada en este trabajo es fiable y concluyente.

Respecto a los estadios tumorales según la clasificación TNM, nosotros encontramos que el 54 % de los tumores se encuentran en estadio tumoral T1, el 4 % en T2, el 42 % en T3 y ningún caso en estadio T4. Similar a dichos porcentajes, otra casuística de nefrectomías laparoscópicas de Madrid, también muestran una baja incidencia de los T2 respecto a los T1 y T3 (Bazán, 2013).

Según la clasificación de Robson, en este estudio el 58 % pertenecen a Robson 1, el 24 % a Robson 2, y el 18 % a Robson 3. Otras casuísticas publicadas, como la de Villoldo y col. (2014) encuentran también un predominio de pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad.

En nuestras estadísticas, los estadios tumorales según la clasificación TNM, no se correlacionaron con el género, la edad del paciente, ni con la manifestación clínica inicial. Los grados histológicos de Fuhrman y el tamaño tumoral fueron dos variables que se correlacionaron entre sí, encontrando asociación entre los altos grados histológicos con tumores mayores a 4 cm, y bajos grados histológicos en tumores menores o iguales a 4 cm. Otros autores publican la existencia de dicha relación, sin necesidad de agrupar a los tumores según el tamaño (Acosta Jiménez, 2015). En nuestras estadísticas, cuando no

realizamos dicha agrupación y evaluamos al tamaño tumoral como una variable cuantitativa continua, la relación carece de significancia estadística.

1- RESPECTO A LA MDV

Históricamente, gran parte de la bibliografía publicada en carcinomas renales apoya el paradigma de que una elevada angiogénesis está asociada en forma directa con un mal pronóstico y alto grado histológico tumoral, argumentando que la elevada MDV facilitaría el crecimiento tumoral, su diseminación y en algunos casos compensaría la falta de crecimiento tumoral facilitando las metástasis tumorales (Yoshino, 1995; Joo, 2004). Por tal motivo, sería lógico pensar que la medición de la MDV debería ser un parámetro importante en la génesis, evolución y pronóstico de los carcinomas renales. Sin embargo, nuestra hipótesis - donde se enuncia que una elevada MDV se relacionaría con un peor pronóstico de sobrevida - es rechazada, siendo por el contrario la elevada MDV un pronóstico mejor de sobrevida posoperatoria.

Evaluando los motivos que pueden generar dicha controversia, citamos como ejemplo a Yoshino y colaboradores, uno de los grupos de investigación pioneros en la evaluación de la MDV y en la utilización del consenso internacional de metodología y criterio de la cuantificación en tumores sólidos humanos, quienes al momento de clasificar a los tumores según su MDV, seleccionan el valor promedio entre todos los tumores en estudio, y dicho número es utilizado para determinar dos grupos: alta y baja MDV. En una de sus primeras publicaciones, dicho valor promedio fue de 30 microvasos por campo (rango entre 8 y 85) y fue utilizado por ellos como valor de referencia (Yoshino, 1995). Casi una década después, comienzan a surgir trabajos que sin utilizar el valor promedio, publican una relación inversa entre la MDV y el pronóstico de la enfermedad (Imao, 2004), y posteriormente Biswas y col. (2012) encuentran una relación inversa entre la MVD y los grados histológicos de Fuhrman, mientras que otros autores confirman dicha relación inversa también con los estadios tumorales (Saroufim, 2014; Marech, 2014). Si estos últimos trabajos hubieran utilizado el valor promedio como forma de clasificación en alta y baja MDV, no hubieran llegado a los mismos resultados.

A nuestro parecer, el promedio es un valor estadístico válido, utilizado por gran parte de los trabajos de angiogénesis, pero no siempre es el adecuado al momento de clasificar a los tumores en alta y baja MDV. Casualmente en nuestro trabajo, también es 30 el número promedio de microvasos por campo, pero claramente los cálculos estadísticos nos indican que son los tumores con más de 20 microvasos por campo los que se asocian en forma directa a pequeño tamaño tumoral, bajo grado de Fuhrman y mayor sobrevida posoperatoria, y a la inversa. De tal forma que 20 microvasos, es el número de corte utilizado que nos ha permitido discriminar en forma estadísticamente significativa diferentes grupos de sobrevida, tamaño tumoral y grados de Fuhrman, que de haber utilizado el promedio nos hubiera traído resultados diferentes y confusos.

Dichas variaciones en la metodología de conteo de microvasos, la selección de anticuerpos, el tipo de fijador utilizado, el cálculo de la MDV y el campo donde es realizado el conteo, generan la mayor parte de las controversias entre las publicaciones, al momento de clasificar al tumor según su MDV.

Investigando acerca de cuál es el motivo por el que los grados I y II de Fuhrman son más hipervascularizados, encontramos las siguientes hipótesis: 1- La angiogénesis tumoral requiere de células bien diferenciadas para producir factores específicos pro-angiogénicos (Marech, 2014). 2- Los factores pro-angiogénicos promueven la maduración de los vasos estimulando así la formación de pericitos y el depósito de colágeno tipo IV en la membrana basal, mientras que los tumores de algo grado no lo hacen (Biswas, 2012). 3- Los tumores de bajo grado histológico poseen una mejor perfusión tisular, con la consiguiente mejora en el aporte de nutrientes y la reducción de las fluctuaciones en la oxigenación intratumoral lo cual protegería de los estímulos de desdiferenciación y por lo tanto de su transformación en alto grado (Biswas, 2012). Teniendo en valoración dichas hipótesis, es lógico pensar que los tumores de bajo grado histológico presenten mayor MDV.

1-a. MDV Y SU CORRELACIÓN CON EL TAMAÑO TUMORAL

Al correlacionar la MDV y el tamaño tumoral se obtuvo que dichas variables se correlacionan inversamente en forma estadísticamente significativa ($p = 0,01$), es decir que a mayor MDV, menor es el tamaño tumoral y viceversa, coincidiendo con otras publicaciones como la de Rubio Briones y col. (2011) donde dividen a los tumores en dos grupos, un grupo constituido por tumores menores a 7 cm y otros mayores a dicho tamaño, encontrando que los tumores de menor tamaño presentan elevada MDV y viceversa. De igual forma, Yagasaki y col. (2003) informan que la densidad vascular fue menor a medida que aumenta el tamaño del tumor.

1-b. MDV Y SU CORRELACIÓN CON LOS GRADOS DE FUHRMAN

Nuestros estudios, señalan una correlación inversa significativa entre la MDV y los grados tumorales de Fuhrman, demostrándose que la baja MDV se correlaciona con altos grados de Fuhrman y viceversa ($p = 0,01$). Al igual que en nuestra serie, otro trabajo que mide MDV pero con otro inmunomarcador, el CD31, publica resultados similares, demostrando una fuerte asociación negativa entre la MDV y los grados tumorales de Fuhrman, con elevada MDV para los grados 1 y 2, y baja MDV para los grados 3 y 4 (Biswas, 2012). Baldewijn y col. (2007) también demuestran que una elevada MDV se asocia con carcinomas renales de bajo grado nuclear de Fuhrman.

1-c MDV Y SU CORRELACIÓN CON LOS ESTADIOS TUMORALES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM Y DE ROBSON

Al correlacionar la MDV y los grados tumorales según la clasificación TNM, concluimos que la mayor parte de los tumores con elevada MDV se encuentran en el estadio T1, aunque dicha correlación no ha sido estadísticamente significativa. Algo similar ocurre al correlacionar la MDV con los estadios tumorales de Robson, donde gran

parte de los tumores con elevada MDV se encuentra en estadios de Robson tempranos. Otros autores encuentran al igual que en nuestras estadísticas, una correlación inversa entre la MDV y los grados tumorales según la clasificación TNM y de Robson (Saroufim, 2014; Marech, 2014). Sharma y col. (2011) afirman que no es la MDV el elemento de valor a ser evaluado en los tumores, sino que es el “área microvascular”, demostrando por un lado que la MDV carece de correlación con el grado o los estadios tumorales, pero que en cambio los tumores más avanzados generan vasos de mayor diámetro para facilitar las metástasis. Si bien este último trabajo, deja abierto el interrogante acerca del área microvascular y su importancia como factor pronóstico, no estamos de acuerdo en considerar que la medición de la MDV carece de valor, ya que hemos demostrado que existe una correlación inversa significativa entre a MDV y los grados histológicos de Fuhrman. Debemos aclarar que esta última publicación, no ha tenido en cuenta los criterios de evaluación de angiogénesis en tumores sólidos humanos que permiten reducir las variabilidades metodológicas de cuantificación, por tanto, es una dificultad más y motivo de desacuerdo al momento de lograr avances que permitan determinar el verdadero valor de la MDV como factor pronóstico.

2- RESPECTO A LA INMUNOMARCACIÓN CON VEGF

En nuestra serie, la totalidad de los casos fueron positivos para VEGF, mostrando en el 86 % marcación generalizada y solamente en el 14 % focalizada. Se ha evaluado tanto la marcación citoplasmática como la de membrana citoplasmática, concluyendo que el 57 % de los casos presenta solamente marcación citoplasmática, mientras que el 43 % restante marca en forma combinada a nivel del citoplasma y de la membrana citoplasmática. Así mismo, el 53 % marcaba en forma intensa, un 14 % moderada y un 33 % leve. Otros autores informan al igual que en

nuestro trabajo, positividad para VEGF en la totalidad de los tumores renales de células claras (Bürgesser, 2014).

En el presente estudio, al correlacionar la MDV con dos grupos de diferente intensidad de tinción con VEGF (baja y elevada) se obtienen resultados estadísticamente significativos ($p = 0,01$) con una clara tendencia que muestra una correlación directa entre el VEGF y la MDV, donde a mayor intensidad de tinción con VEGF, mayor es la MDV. Dicho resultado, se ve reflejado en trabajos de otros autores donde afirman que una mayor expresión de VEGF se asocia directamente a una elevada MDV (Zhan, 2002; Bürgesser, 2014). Inclusive Minardi y col. (2008) que no encuentran relación entre VEGF con la etapa ni con el grado nuclear, publican coincidentemente con nosotros, que existe una relación directa entre la expresión de VEGF y la MDV. Sin embargo, Biswas y col. (2012) autores con los que hemos coincidido en la mayor parte de nuestros resultados, no encuentran correlación estadísticamente significativa entre ambas variables utilizando CD31 como marcador de MDV. Es posible que existan variables no tenidas en cuenta al utilizar un marcador de endotelio vascular diferente.

Al realizar estudios correlacionales con otros parámetros estudiados, concluimos que no existe correlación estadística significativa entre la intensidad de marcación con VEGF y el grado histológico de Fuhrman ($p > 0,3$), ni tampoco con la infiltración tumoral ($p > 0,3$), con el tamaño tumoral ($p > 0,4$), con el estadio tumoral de Robson ($p > 0,8$) ni con los estadios tumorales TNM ($p > 0,5$). Otros autores sostienen que la expresión de VEGF se correlaciona en forma directa con el grado tumoral, el tamaño tumoral y la infiltración de la cápsula (Yilmazer, 2007; Matušan-Ilijaš, 2009). Dicha diferencia podría estar dada por diferentes parámetros al determinar una elevada o baja expresión de VEGF.

Si analizamos las razones que pueden explicar la existencia de resultados controvertidos en cuanto a la expresión de estos factores relacionados con la angiogénesis, podemos enumerar que tales diferencias pueden estar dadas por evaluar la inmunomarcación con VEGF con diferentes parámetros, ya que algunos autores prefieren

realizar un conteo de células marcadas y en base al porcentaje de marcación dividir a la muestra en grupos, lo cual no fue aplicable en nuestro trabajo debido a que la marcación se dio en forma generalizada en casi todos los tumores. Además el uso de diferentes técnicas y clones de anticuerpos, la variabilidad entre observadores para evaluar la expresión inmunohistoquímica y la ausencia de valores estandarizados para interpretar dichos datos.

3- SOBREVIDA POSOPERATORIA Y SU RELACIÓN CON FACTORES PRONÓSTICOS

En el presente trabajo, se han calculado dos tipos de tasas de supervivencia posoperatoria. Por un lado, la tasa de supervivencia global que informa el porcentaje de pacientes vivos en un tiempo determinado, independientemente de la causa de enfermedad, y por otro, la tasa de supervivencia cáncer específica, donde se excluye de los cálculos estadísticos a los pacientes que han fallecido debido a otras enfermedades. Nuestras estadísticas indican que la tasa de supervivencia global a los 5 años es del 70 %, mientras que la tasa de supervivencia cáncer específica es del 77 % a los 5 años, no encontrando diferencias significativas de supervivencia entre ´ambos géneros. En similitud a nuestros resultados, una trabajo sobre tumores renales de células claras realizado en España, comunica una supervivencia cáncer específica algo menor, de 72,5 años a los 5 años pos-nefrectomía (Santiago Agredano, 2013), mientras que en China otro estudio, publica una supervivencia cáncer específica mayor, próxima al 87 % (Liu, 2015).

3-a RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO TUMORAL Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA

Respecto al tamaño tumoral en relación a la supervivencia posoperatoria, concluimos que un tamaño tumoral igual o menor a 7 cm se correlaciona con una mayor supervivencia posoperatoria a los 3 años, con una supervivencia de 96 %, mientras que los tumores mayores a dicho tamaño cuentan con una supervivencia del 67 % ($p=0,004$). Hach y col.

(2013) encuentran un punto de corte en los 4 cm, donde los tumores menores cuentan con una sobrevida cáncer específica del 90 % y los mayores con una sobrevida del 66 %, mientras que Paganini y col. (2012) solo encuentran diferencias en los tumores mayores a 10 cm, relacionándolos con mal pronóstico de sobrevida posoperatoria. Gran parte de los trabajos publicados presentan resultados similares al nuestro, como el de Biswas y col. (2012) donde el tamaño tumoral se relaciona en forma directa con la supervivencia cáncer específica y el de Karakiewicz y col (2006) donde comunican que, además de influir en la supervivencia, el tamaño puede relacionarse directamente con la presencia de invasión ganglionar y de metástasis. Sejnauy y col. (2011) encuentran que el tamaño tumoral, estaría relacionado en forma directa con una menor sobrevida al igual que en nuestro trabajo. Existen autores que no llegan a las mismas conclusiones, publicando que el tamaño tumoral no es un factor que pueda predecir en forma independiente el pronóstico de la enfermedad (Klatte, 2008). Dicha discrepancia con nuestros resultados es difícil de sostener, sobre todo al tener en cuenta que el tamaño se asocia en forma directa con la invasión tumoral de la vena renal.

3-b RELACIÓN ENTRE LOS ESTADIOS TNM Y SOBREVIDA POSOPERATORIA

Respecto a los estadios tumorales TNM en relación a la sobrevida posoperatoria cáncer específica a los 5 años, los estadios T1 y T2 no muestran diferencias significativas entre ellos, pero sí ambos estadios presentan diferencias respecto al estadio T3 ($p= 0,004$). Según nuestras estadísticas determinadas por el test de Kaplan Meier, la sobrevida estimada para los T1 es del 93 %, para los T2 es del 100 % y para los T3 es del 55 %. Dicha correlación invertida entre los estadios T1 y T2, puede deberse a un sesgo estadístico, ya que en nuestra casuística, solo un 4 % de los tumores pertenece al estadio T2, debido a que si bien varios tumores poseían un diámetro que superaba los 7 cm, la mayor parte de estos invadía la vena renal, clasificándose entonces como T3.

Comparando con otras publicaciones, Hach y col. (2013) reportan sobrevidas menores a la nuestra en todos los estadios, siendo del 83 % para los T1, del 57 % para los T2 y del 42 % para los T3.

3-c RELACIÓN ENTRE LOS ESTADIOS DE ROBSON Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA

Nuestro estudio muestra una clara correlación entre los estadios tumorales de Robson y la sobrevida posoperatoria a los 5 años, evidenciando una sobrevida del 92 % los Robson I, un 70 % los Robson II y un 38 % los Robson III ($p < 0,001$). Dicha diferencia en la sobrevida, ha sido publicada también por otros autores, con el 75 % de sobrevida a los 5 años para los Robson I, 63 % para los Robson II, 38 % para los Robson III y 11% para los Robson IV (Hach C y col., 2013).

3-d RELACIÓN ENTRE LOS GRADOS DE FUHRMAN Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA

El grado nuclear de Fuhrman, se encuentra significativamente relacionado con la sobrevida cáncer específica a los 5 años, señalando que los bajos grados de Fuhrman se correlacionan con mayor sobrevida posoperatoria, siendo la misma del 85 %, y que los grados altos de Fuhrman se correlacionan con menor sobrevida posoperatoria, con un 53 % ($p= 0,01$). Perez y col. (2014) publican también diferencias evidentes en el porcentaje de supervivencia cáncer específico a los 5 años, con un 82,8 % para los Fuhrman 1 y 2, contra solo un 64 % para los Fuhrman 3 y 4. De tal forma, coincidimos con otros autores en que desde el punto de vista histopatológico tanto los estadios TNM como los grados nucleares de Fuhrman son factores independientes de supervivencia posoperatoria (Gomez Alvarado, 2011).

3-e RELACIÓN ENTRE LA INVASIÓN TUMORAL Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA

En el presente estudio, un 40 % de los tumores intervenidos quirúrgicamente se encontraron órgano-confinados, es decir, limitados al tejido renal, sin invadir tejidos vecinos. El 60 % de los tumores restantes, invadieron diversos tejidos a saber: 20 % la cápsula renal, 24 % sobrepasaban la cápsula llegando a los tejidos perirrenales y 16 % afectaban la vena renal. En nuestra serie, la invasión de tejidos periféricos y la presencia de infiltración venosa tumoral fueron factores relacionados con el riesgo de mortalidad por cáncer, coincidiendo con otros autores (Zhang, 2015; Delahunt, 2013). Nuestros resultados muestran que la sobrevida cáncer específica a los 5 años de los pacientes sin infiltración de tejidos periféricos, es cercana del 100 %, mientras que desciende al 80 % con infiltración de la cápsula renal, al 70 % si afecta tejidos perirrenales próximos y al 28 % si afecta la vena renal ya sea por infiltración de la pared vascular o por trombo tumoral. Es decir que en nuestra serie, la afectación vascular es un factor de mal pronóstico de sobrevida. Coincidiendo con nuestro trabajo, Weiss y col. (2013) informan que la afectación vascular es un predictor independiente de curso clínico desfavorable. Así mismo, en concordancia con nuestros resultados, Bertini y col. (2011) publican que el riesgo de mortalidad por cáncer aumenta con la afectación de la grasa perirrenal y la presencia de trombo tumoral vascular, mientras que Brookman-May y col. (2015) informan que según sus investigaciones, la afectación de la grasa perirrenal es un factor independiente de mal pronóstico.

3-f RELACIÓN ENTRE LA MDV Y LA SOBREVIDA POSOPERATORIA

Hemos demostrado que los pacientes con tumores de elevada MDV, contaron con mayor sobrevida que los que portaban tumores de baja MDV. Esto desafía el paradigma aceptado que los altos niveles de angiogénesis se asocian con menor supervivencia del paciente en cánceres epiteliales (Koukourakis, 2006). La mayor parte de la literatura

publicada, apoya dicho paradigma (Yoshino, 1995; Joo, 2004), inclusive con otros marcadores de angiogénesis como el CD 105 (Saroufim, 2014). Por el contrario, nuestros resultados demuestran que la elevada MDV es un factor de buen pronóstico de supervivencia posoperatoria concordando con las investigaciones realizadas por Imao y col. (2004) y Biswas y col. (2012). Existen también publicaciones que no encuentran correlación entre la MDV y la supervivencia (Rubio Briones, 2011) mientras que otros autores concluyen que la supervivencia estaría relacionada con el área total de microvasos y no con la MDV (Sato, 2014).

3-g RELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE VEGF Y LA SOBREVIVENCIA POSOPERATORIA

La intensidad de marcación no se correlaciona en nuestras estadísticas con la supervivencia posoperatoria ($p > 0,6$), ni con la presencia de metástasis ($p > 0,08$). Nuestros resultados, son coincidentes con los publicados por Biswas y col. (2012) quienes concluyen que no encuentran correlación entre la expresión de VEGF y la supervivencia, ya sea global o cáncer específica. Otros autores relacionan la expresión de VEGF con la presencia de metástasis tumorales, pero sin contar con un aval estadístico concreto, por lo cual concluyen que la elevada expresión de VEGF podría ser importante para determinar la extravasación de la célula tumoral, pero sería necesario un mayor número de casos para afirmarlo (Knott, 2013).

CONCLUSIONES

En base al análisis de los resultados de nuestro trabajo, podemos concluir que los tumores renales de células claras en la población de Berazategui, se distribuyen según el género con una relación 3/1 (masculino/femenino), notablemente superior en el género masculino, y mayor aún a otras estadísticas publicadas en Europa y Estados Unidos, posiblemente por factores relacionados con la contaminación ambiental sobre todo en ámbito laboral industrial, en relación a las sustancias carcinogénicas que estas generan. Coincidimos con otras publicaciones en afirmar que el hallazgo incidental es la forma de diagnóstico predominante en la última década debido al incremento en la utilización de estudios por imágenes y en el avance tecnológico de los mismos, habiendo diagnosticado el 50 % de los casos mediante ecografía, tomografía axial computada o resonancia magnética. La edad promedio de presentación es de 60,2 años, similar a lo publicado por otros trabajos, con un predominio de afectación del riñón derecho. El tamaño tumoral medio hallado en nuestros pacientes al momento del diagnóstico es de 6,8 cm, encontrándose la gran mayoría en estadio nuclear de Fuhrman II. Respecto a la estadificación según la clasificación TNM, los estadios más frecuentemente diagnosticados fueron el T1, debido a una elevada cantidad de tumores menores a 7 cm órgano-confinados, y los T3 por invasión de la vena renal. Además, observamos que son poco frecuentes los estadios T2, ya que la mayor parte de los tumores que superaron los 7 cm presentaron invasión vascular, pasando por lo tanto a estadificarse como T3. Los grados histológicos de Fuhrman y el tamaño tumoral son dos variables que se correlacionan entre sí, encontrando asociación entre los altos grados de Fuhrman con tumores mayores a 4 cm y bajos grados de Fuhrman en tumores menores o iguales a 4 cm.

En nuestro trabajo, la MDV determinada con CD34 se correlaciona en forma inversa con dos variables de importancia pronóstica: el tamaño tumoral y los grados histológicos de Fuhrman, debido posiblemente a que los factores pro-angiogénicos son secretados por los tumores de bajo grado histológico, donde

una condición necesaria es la diferenciación celular para la producción de dichos factores. Así mismo, la mayor parte de los tumores con elevada MDV se encuentran en estadios T1 y de Robson 1, aunque esta última aseveración no cuenta con un aval estadístico significativo. En nuestra serie, la totalidad de tumores renales de células claras inmunomarcados con VEGF, fueron positivos ya sea en forma generalizada o focalizada, habiendo encontrado en el 43% de los casos marcación combinada a nivel del citoplasma y de la membrana citoplasmática, y en el 57 % restante solo a nivel citoplasmático. Al correlacionar la MDV con la intensidad de tinción con VEGF, se muestra una correlación directa de ambas variables, lo cual se ve reflejado también en otros trabajos, aun así, no existe una correlación estadísticamente significativa entre la intensidad de marcación con VEGF y el tamaño tumoral, el estadio tumoral, el grado histológico de Fuhrman, la infiltración tumoral de tejidos vecinos, la presencia de metástasis ni tampoco con la sobrevida posoperatoria.

Durante el seguimiento a 5 años de los 50 pacientes, se constatan 15 defunciones, de las cuales 10 fueron atribuidas a progresión tumoral y 5 a otras causas no relacionadas al tumor renal. La supervivencia posoperatoria global a los 5 años es del 70 %, mientras que la supervivencia posoperatoria cáncer específica resultó algo mayor, un 77 %, encontrando también que los tumores menores o iguales a 7 cm cuentan con mayor sobrevida a los 3 años que los mayores a dicho tamaño.

Los estadios tumorales T1 y T2 no presentan diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida posoperatoria cáncer específica, pero si ambos con el estadio T3, donde la sobrevida disminuye en forma brusca, pasando de un 96 % promedio entre los estadios T1 y T2, a un 55 % en los T3.

Un 40 % de los tumores se encontraron órgano-confinados, mientras que un 60 % invadieron tejidos vecinos. En nuestra serie la invasión de los tejidos vecinos, la presencia de infiltración venosa por tumor y el tamaño tumoral mayor a 7 cm, fueron factores independientes de mal pronóstico de sobrevida posoperatoria. Nuestros resultados muestran que la sobrevida cáncer específica a los 5 años de los pacientes sin infiltración de tejidos periféricos, es cercana del 100 %, mientras que desciende al 80 % con infiltración de la cápsula renal, al 70 % si afecta tejidos perirrenales próximos y al 28 % si afecta la vena renal ya sea

por infiltración de la pared vascular o por trombo tumoral. Es decir que en nuestra serie, la afectación vascular es un factor de mal pronóstico de sobrevida.

Por último, podemos afirmar que los pacientes con tumores de elevada MDV, contaron con mayor sobrevida que los que portaban tumores de baja MDV, por lo que al contrario de lo esperado en nuestra hipótesis, la elevada MDV es un factor de buen pronóstico de sobrevida posoperatoria.

CONSIDERACIONES FINALES

Si bien la angiogénesis tumoral, se encuentra implicada en el crecimiento y la diseminación tumoral, la MDV refleja además una buena diferenciación de las células cancerosas, dado que el tumor renal de células claras se origina en un sitio de elevada vascularización. Además, dicha aseveración es reforzada por la teoría de que los tumores capaces de secretar factores pro-angiogénicos son los que pertenecen al grado I y II de Fuhrman, justamente los de mayor MDV en nuestro estudio. Así mismo, el VEGF, uno de los principales factores estimulantes de la angiogénesis se encuentra en relación directa con la MDV. Por tanto, podemos concluir que en nuestro trabajo, la elevada MDV se comportó como una variable de buen pronóstico de sobrevida posoperatoria, acompañando a tumores de pequeño tamaño y bajo grado histológico. Además de contribuir al conocimiento puntual para la terapia anti-angiogénica, la integración de la MDV como factor pronóstico permitirá que el médico ofrezca al paciente alternativas terapéuticas y de seguimiento más efectivas, tomando como base las características de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Acosta-Jiménez, E., Jerónimo-Guerrero, D., Macías-Clavijo, M., Rivera-Diez, D., Hernández-Briseño, L., Beltrán-Suárez, E., ... & Ángeles-Garay, U. (2015). [Renal cell carcinoma: pathological prognostic factors, staging and histopathological classification of 355 cases]. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(4), 454.
2. Algaba, F., Arce, Y., Trias, I., Santaularia, J.M., & Antonio Rosales, A.. (2006). Aplicación clínica de las actuales clasificaciones del cáncer renal. *Actas Urológicas Españolas*, 30(4), 372-385. Recuperado en 08 de septiembre de 2016, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062006004400005&lng=es&tlng=es.
3. Algaba, F., Trias, I., Scarpelli, M., Boccon-Gibod, L., Kirkali, Z., & Van Poppel, H. (2004). Handling and pathology reporting of renal tumor specimens. *European urology*, 45(4), 437-443.
4. Anglada Curado, F. J., Campos Hernández, P., Prieto Castro, R., Carazo Carazo, J. L., Regueiro López, J. C., Vela Jiménez, F., & Requena Tapia, M. (2009). Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncer renal. *Actas Urológicas Españolas*, 33(5), 459-467.
5. Anglard, P., Tory, K., Brauch, H., Weiss, G. H., Latif, F., Merino, M. J., & Linehan, W. M. (1991). Molecular analysis of genetic changes in the origin and development of renal cell carcinoma. *Cancer research*, 51(4), 1071-1077.;51(4):1071–1077.
6. Apostoli, A. J., Lobo, N., Prinos, P., Barsyte-Lovejoy, D., Smith, C. A., & Ailles, L. (2016). Targeting epigenetic regulation in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Research*, 76(14 Supplement), 1240-1240.
7. Aron, M., Nguyen, M. M., Stein, R. J., & Gill, I. S. (2008). Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *European urology*, 54(1), 133-142.
8. Badal, S. A., Aiken, W. D., & Chin, S. N. (2016). Molecular targets and angiogenesis in renal cell carcinoma, a multi-target approach: mini review. *Current drug targets*.
9. Baldewijns, M. M., Thijssen, V. L., Van den Eynden, G. G., Van Laere, S. J., Bluekens, A. M., Roskams, T., & Vermeulen, P. B. (2007). High-grade clear cell renal cell carcinoma has a higher angiogenic activity than low-grade renal cell carcinoma based on histomorphological quantification and qRT-PCR mRNA expression profile. *British journal of cancer*, 96(12), 1888-1895.

10. Basualdo J, Grenóvero M, Minvielle M. (2005). Nociones básicas de metodología de la investigación en ciencias de la salud. 2° Ed. 18-39.
11. Bazán, A. A., González, S. P., López, C. P., Marco, B. B., Ledo, J. C., & De la Peña Barthel, J. (2013). Análisis comparativo de la nefrectomía parcial abierta versus laparoscópica en el tratamiento del tumor renal. *Revista Argentina de Urología*, 78(1), 14-18.
12. Bertini, R., Roscigno, M., Freschi, M., Angiolilli, D., Strada, E., Petralia, G., & Rigatti, P. (2011). The extent of tumour fat invasion affects survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombosis. *BJU international*, 108(6), 820-824.
13. Biswas, S., Charlesworth, P. J., Turner, G. D., Leek, R., Thamboo, P. T., Campo, L., & Gatter, K. C. (2012). CD31 angiogenesis and combined expression of HIF-1 α and HIF-2 α are prognostic in primary clear-cell renal cell carcinoma (CC-RCC), but HIF α transcriptional products are not: implications for antiangiogenic trials and HIF α biomarker studies in primary CC-RCC. *Carcinogenesis*, 33(9), 1717-1725.
14. Bottaro, D. P., & Linehan, W. M. (2005). Multifocal renal cancer: genetic basis and its medical relevance. *Clinical Cancer Research*, 11(20), 7206-7208.
15. Bridgeman, V. L., Wan, E., Foo, S., Nathan, M. R., Welti, J. C., Frentzas, S., & Nathan, P. D. (2016). Preclinical Evidence That Trametinib Enhances the Response to Antiangiogenic Tyrosine Kinase Inhibitors in Renal Cell Carcinoma. *Molecular cancer therapeutics*, 15(1), 172-183.
16. Brookman-May, S. D., May, M., Wolff, I., Zigeuner, R., Hutterer, G. C., Cindolo, L., & Tubaro, A. (2015). Evaluation of the prognostic significance of perirenal fat invasion and tumor size in patients with pT1–pT3a localized renal cell carcinoma in a comprehensive multicenter study of the CORONA project. Can we improve prognostic discrimination for patients with stage pT3a tumors?. *European urology*, 67(5), 943-951.
17. Bürgesser, M., Riba, V., Ojeda, S. M., Morales, D. M., Calafat, P., & Diller, A. (2014). Expression of vegf-a, hif-1, cd34 and ki67 in clear cell renal cell carcinomas and their relationship with conventional prognostic markers. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 71(1), 7-15.
18. Cabral, S., Donadio, I., García, V., & Sotelo, M. (2012). Historia de la contaminación en Berazategui. Taller de divulgación ambiental. <http://es.slideshare.net/agoraambiental/industria-y-contaminacin>
19. Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 4(8), 579-591.

20. Campbell, S. C. (1997). Advances in angiogenesis research: relevance to urological oncology. *The Journal of urology*, 158(5), 1663-1674.
21. Chang, A., Finelli, A., Berns, J. S., & Rosner, M. (2014). Chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma. *Advances in chronic kidney disease*, 21(1), 91-95.
22. Choi, H. J. (2009). Image Analysis Quantifying Microvessel Density in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Korean Society of Medical Informatics*, 15(2), 217-225.
23. Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., Mainwaring, P. N., Rini, B. I., Donskov, F., & Roth, B. J. (2015). Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 373(19), 1814-1823.
24. Chow, W. H., & Devesa, S. S. (2007). Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 14(5), 288-301.
25. Chow, W. H., Devesa, S. S., Warren, J. L., & Fraumeni Jr, J. F. (1999). Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *Jama*, 281(17), 1628-1631.
26. Chow, W. H., Shuch, B., Linehan, W. M., & Devesa, S. S. (2013). Racial disparity in renal cell carcinoma patient survival according to demographic and clinical characteristics. *Cancer*, 119(2), 388-394.
27. Colaci P, García M, Errecalde A, Inda A. (2012). Correlation between MVD and two prognostic factors: Fuhrman grade and tumoral size, in clear cell renal cell carcinoma. *Journal of Cancer Science & Therapy*.4.10. 313-316.
28. Colaci, P., Mías, F., & López, G . (2012). Presentación clínica de tumores renales y su resolución quirúrgica en el Hospital Evita Pueblo de Berazategui. *Revista Hospitalaria*. 2 (2), 31-32.
29. Coppin, C., & Wilt, T. (2008). Tratamiento específico para el carcinoma de células renales avanzado. *Biblioteca Cochrane Plus*, (2).
30. Coppin, C., Porzolt, F., Awa, A., Kumpf, J., Coldman, A., & Wilt, T. (2004). Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 1.
31. Coppin, C., Porzolt, F., Awa, A., Kumpf, J., Coldman, A., & Wilt, T. (2008). Inmunoterapia para el cáncer avanzado de células renales (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, (2).
32. Dall'Oglio, M. F., Ribeiro-Filho, L. A., Antunes, A. A., Crippa, A., Nesrallah, L., Gonçalves, P. D., & Srougi, M. (2007). Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: a pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 178(2), 425-428.
33. DeCastro, G. J., & McKiernan, J. M. (2008). Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urologic Clinics of North America*, 35(4), 581-592.

34. Delahunt, B. (2009). Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Modern Pathology*, 22, S24-S36.
35. Delahunt, B., Bethwaite, P. B., & Thornton, A. (1997). Prognostic significance of microscopic vascularity for clear cell renal cell carcinoma. *British journal of urology*, 80(3), 401-404.
36. Delahunt, B., Cheville, J. C., Martignoni, G., Humphrey, P. A., Magi-Galluzzi, C., McKenney, J., & Montironi, R. (2013). The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *The American journal of surgical pathology*, 37(10), 1490-1504.
37. Desai, M. M., & Gill, I. S. (2002). Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. *Current opinion in urology*, 12(5), 387-393.
38. Eble, J. N., Sauter, G., Epstein, J. I., & Sesterhenn, I. A. (2004). Tumours of the urinary system and male genital organs: pathology and genetics. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon.
39. Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., & Trotti, A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2010; 7th Ed. Kidney. Cap 43: 479-486.
40. Foster, K., Prowse, A., van den Berg, A., Fleming, S., Hulsbeek, M. M., Crossey, P. A., & Buys, C. H. C. (1994). Somatic mutations of the von Hippel—Lindau disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma. *Human Molecular Genetics*, 3(12), 2169-2173.
41. Francisco, C. O. M., Gustavo, M. M., & Carlos, P. G. (2011). Estadificación del cáncer de células renales; historia, evolución y perspectivas actuales. *Rev Mex Urol*, 71(5), 296-302.
42. Fuhrman, S. A., Lasky, L. C., & Limas, C. (1982). Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 6(7), 655-664.
43. García-Pérez, J., Boldo, E., Ramis, R., Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., & López-Abente, G. (2007). Description of industrial pollution in Spain. *BMC Public Health*, 7(1), 1.
44. Garita, L. C., & Carvajal, M. M. (2015). Carcinoma de células renales: descripción de casos. *Acta Médica Costarricense ISSN 0001-6012*, 57(3).
45. Gómez-Alvarado, O., Rodríguez-Covarrubias, F., Sotomayor, M., Castillejos-Molina, R., Gabilondo, F., & Feria-Bernal, G. (2011). Factores pronósticos en carcinoma de células renales tratado quirúrgicamente: Análisis de una cohorte de 345 casos. *Revista de investigación clínica*, 63(1), 12-17.

46. Grossman, E., Messerli, F. H., Boyko, V., & Goldbourt, U. (2002). Is there an association between hypertension and cancer mortality?. *The American journal of medicine*, 112(6), 479-486.
47. Grove, J. S., Nomura, A., Severson, R. K., & Stemmermann, G. N. (1991). The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. *American journal of epidemiology*, 134(9), 942-947.
48. Guðmundsson, E., Hellborg, H., Lundstam, S., Erikson, S., Ljungberg, B., & Swedish Kidney Cancer Quality Register Group. (2011). Metastatic potential in renal cell carcinomas \leq 7cm: Swedish Kidney Cancer Quality Register data. *European urology*, 60(5), 975-982.
49. Hach, C. E., Siemer, S., & Buse, S. (2013). *Renal Cell Carcinoma: Clinical Surgery*. INTECH Open Access Publisher.
50. Halbert, R. J., Figlin, R. A., Atkins, M. B., Bernal, M., Hutson, T. E., Uzzo, R. G., ... & Dubois, R. W. (2006). Treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer*, 107(10), 2375-2383.
51. Hammers, H. (2016). Immunotherapy in kidney cancer: the past, present, and future. *Current Opinion in Urology*.
52. Han, K. R., BUI, M. H., Pantuck, A. J., Freitas, D. G., Leibovich, B. C., Dorey, F. J., ... & Belldegrun, A. S. (2003). TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *The Journal of urology*, 169(3), 899-904.
53. Herr, H. W. (2008). Surgical management of renal tumors: a historical perspective. *Urologic Clinics of North America*, 35(4), 543-549.
54. Heuser, M., Ringert, R. H., Zoeller, G., & Hemmerlein, B. (2003). Dynamic assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma spheroids by intravital microscopy. *The Journal of urology*, 169(4), 1267-1270.
55. Higgins, J. P., McKenney, J. K., Brooks, J. D., Argani, P., & Epstein, J. I. (2009). Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of renal cell carcinoma: the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Human pathology*, 40(4), 456-463.
56. Imao, T., Egawa, M., Takashima, H., Koshida, K., & Namiki, M. (2004). Inverse correlation of microvessel density with metastasis and prognosis in renal cell carcinoma. *International journal of urology*, 11(11), 948-953.
57. Inda, A. M., Andrini, L. B., Garcia, M. N., Garcia, A. L., Fernandez Blanco, A., Furnus, C. C., ... & Errecalde, A. L. (2007). Evaluation of angiogenesis with the

- expression of VEGF and CD34 in human non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 26(3), 375-8.
58. Iturriaga, M. L. S., Labrada, R. S. M., & Rivero, J. C. (2015). Factores de riesgo en pacientes con Cáncer de Riñón. *Multimed*, 19(2).
59. Jacobsen, J., Grankvist, K., Rasmuson, T., & Ljungberg, B. (2006). Different isoform patterns for vascular endothelial growth factor between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU international*, 97(5), 1102-1108.
60. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., & Thun, M. J. (2007). Cancer statistics, 2007. *CA: a cancer journal for clinicians*, 57(1), 43-66.
61. Joo, H. J., Oh, D. K., Kim, Y. S., Lee, K. B., & Kim, S. J. (2004). Increased expression of caveolin-1 and microvessel density correlates with metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *BJU international*, 93(3), 291-296.
62. Karakiewicz, P. I., Lewinshtein, D. J., Chun, F. K. H., Briganti, A., Guille, F., Perrotte, P., ... & Tostain, J. (2006). Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. *European urology*, 50(3), 521-529.
63. Kim, H. L., Zisman, A., Han, K. R., Figlin, R. A., & Belldegrun, A. S. (2004). Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?. *The Journal of urology*, 171(2), 588-591.
64. Kim, W. Y., & Kaelin, W. G. (2004). Role of VHL gene mutation in human cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(24), 4991-5004.
65. Klatte, T., Chung, J., Leppert, J. T., Lam, J. S., Pantuck, A. J., Figlin, R. A., & Belldegrun, A. S. (2007). Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU international*, 99(4), 821-824.
66. Klatte, T., Patard, J. J., De Martino, M., Bensalah, K., Verhoest, G., De La Taille, A., ... & Kabbinavar, F. F. (2008). Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *The Journal of urology*, 179(5), 1719-1726.
67. Klatte, T., Said, J. W., de Martino, M., Larochelle, J., Shuch, B., Rao, J. Y., ... & Pantuck, A. J. (2009). Re: Presence of Tumor Necrosis is Not a Significant Predictor of Survival in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Higher Prognostic Accuracy of Extent Based Rather Than Presence/Absence Classification. *The Journal of urology*, 182(6), 2979.
68. Klingler, H. C. (2007). Kidney cancer: energy ablation. *Current opinion in urology*, 17(5), 322-326.

69. Knott, M. E., Pulero, C., Quiroga, N. G., Nuñez, M., Radío, P. R., Brzezinski, M., ... & Grasselli, J. (2013). Biomarcadores circulantes y tisulares en pacientes con Carcinoma Renal de células claras (CRcc). *Revista Argentina de Urología*, 78(1), 4-12.
70. Köhler, H. H., Barth, P. J., Siebel, A., Gerharz, E. W., & Bittinger, A. (1996). Quantitative assessment of vascular surface density in renal cell carcinomas. *British journal of urology*, 77(5), 650-654.
71. Köhrmann, K. U., Michel, M. S., Gaa, J., Marlinghaus, E., & Alken, P. (2002). High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature. *The Journal of urology*, 167(6), 2397-2403.
72. Koukourakis, M. I., Bentzen, S. M., Giatromanolaki, A., Wilson, G. D., Daley, F. M., Saunders, M. I., ... & Harris, A. L. (2006). Endogenous markers of two separate hypoxia response pathways (hypoxia inducible factor 2 alpha and carbonic anhydrase 9) are associated with radiotherapy failure in head and neck cancer patients recruited in the CHART randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 24(5), 727-735.
73. Kovacs, G., Akhtar, M., Beckwith, B. J., Bugert, P., Cooper, C. S., Delahunt, B., ... & Moch, H. (1997). The Heidelberg classification of renal cell tumours. *The Journal of pathology*, 183(2), 131-133.
74. Kumar, V., Cotran, R. S., & Robbins, S. L. (2008). *Patología humana*. Elsevier Health Sciences.
75. Lam, J. S., Leppert, J. T., Yu, H., Seligson, D. B., Dong, J., Horvath, S., ... & Belldegrun, A. S. (2005, June). Expression of the vascular endothelial growth factor family in tumor dissemination and disease free survival in clear cell renal cell carcinoma. In *ASCO Annual Meeting Proceedings (Vol. 23, No. 16_suppl, p. 4538)*.
76. Lam, J. S., Shvarts, O., Leppert, J. T., Figlin, R. A., & Belldegrun, A. S. (2005). Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *The Journal of urology*, 173(6), 1853-1862.
77. Lam, J. S., Shvarts, O., Said, J. W., Pantuck, A. J., Seligson, D. B., Aldridge, M. E., ... & Belldegrun, A. S. (2005). Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*, 103(12), 2517-2525.
78. Lee, J. E., Hunter, D. J., Spiegelman, D., Adami, H. O., Albanes, D., Bernstein, L., ... & Freudenheim, J. L. (2007). Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled

- analysis of 12 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(10), 801-810.
79. Leibovich, B. C., Blute, M. L., Cheville, J. C., Lohse, C. M., Weaver, A. L., & Zincke, H. (2004). 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*, 171(3), 1066-1070.
80. Linehan, W. M., Bratslavsky, G., Pinto, P. A., Schmidt, L. S., Neckers, L., Bottaro, D., & Srinivasan, R. (2010). Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annual review of medicine*, 61, 329.
81. Lipworth, L., Tarone, R. E., & McLaughlin, J. K. (2006). The epidemiology of renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 176(6), 2353-2358.
82. Liu, L., Qian, J., Singh, H., Meiers, I., Zhou, X., & Bostwick, D. G. (2007). Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 131(8), 1290-1297.
83. Liu, Z., Liu, Y., Xu, L., An, H., Chang, Y., Yang, Y., ... & Xu, J. (2015). P2X7 receptor predicts postoperative cancer-specific survival of patients with clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer science*, 106(9), 1224-1231.
84. Ljungberg, B. J., Jacobsen, J., Rudolfsson, S. H., Lindh, G., Grankvist, K., & Rasmuson, T. (2006). Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and-2 mRNA expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU international*, 98(3), 661-667.
85. Ljungberg, B., Cowan, N. C., Hanbury, D. C., Hora, M., Kuczyk, M. A., Merseburger, A. S., ... & Sinescu, I. C. (2010). EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *European urology*, 58(3), 398-406.
86. Ljungberg, B., Hanbury, D. C., Kuczyk, M. A., Merseburger, A. S., Mulders, P. F., Patard, J. J., & Sinescu, I. C. (2007). Renal cell carcinoma guideline. *European urology*, 51(6), 1502-1510.
87. Lohse, C. M., & Cheville, J. C. (2005). A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. *Clinics in laboratory medicine*, 25(2), 433-464.
88. López, J.I., Ugalde, A., & Zhou, M. (2008). Carcinomas renales con células claras. *Revista Española de Patología*;41(3), 69-82.
89. MacLennan, G. T., & Bostwick, D. G. (1995). Microvessel density in renal cell carcinoma: lack of prognostic significance. *Urology*, 46(1), 27-30.

90. Madbouly, K., Al-Qahtani, S. M., Ghazwani, Y., Al-Shaibani, S., & Mansi, M. K. (2007). Microvascular tumor invasion: prognostic significance in low-stage renal cell carcinoma. *Urology*, 69(4), 670-674.
91. Maher, E. R., & Kaelin Jr, W. G. (1997). von Hippel-Lindau disease. *Medicine*, 76(6), 381-391.
92. Marañón Cardonne, M., Pérez Font, L., & Font Santos, O. (2016). Modelos y ensayos para el estudio de la angiogénesis. *MediSan*, 20(1), 100-108.
93. Marech, I., Gadaleta, C. D., & Ranieri, G. (2014). Possible prognostic and therapeutic significance of c-Kit expression, mast cell count and microvessel density in renal cell carcinoma. *International journal of molecular sciences*, 15(7), 13060-13076.
94. Matušan-Ilijaš, K., Babarović, E., Hadžisejdić, I., Grahovac, M., Grahovac, B., & Jonjić, N. (2009). Hypoxia inducible factor-1 α correlates with vascular endothelial growth factor A and C indicating worse prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 28(1), 1.
95. Mikami, S., Oya, M., Mizuno, R., Kosaka, T., Ishida, M., Kuroda, N., ... & Okada, Y. (2016). Recent advances in renal cell carcinoma from a pathological point of view. *Pathology International*.
96. Mills, E. J., Rachlis, B., O'Regan, C., Thabane, L., & Perri, D. (2009). Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC cancer*, 9(1), 1.
97. Minardi, D., Lucarini, G., Filosa, A., Milanese, G., Zizzi, A., Di Primio, R., ... & Muzzonigro, G. (2008). Prognostic role of tumor necrosis, microvessel density, vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1 α in patients with clear cell renal carcinoma after radical nephrectomy in a long term follow-up. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 21(2), 447-455.
98. Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E., & Ulbright, T. M. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European urology*, 70(1), 93-105.
99. Moinzadeh, A., & Libertino, J. A. (2004). Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same?. *The Journal of urology*, 171(2), 598-601.
100. Morán, E., Rogel, R., Soto, A., Ruiz-Cerdá, J. L., Budía, A., Salom, J. V., & Jiménez-Cruz, J. F. (2012). Usefulness of new schemes to group Fuhrman grades

- in clinical practice for clear cell renal tumor. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 36(6), 352-358.
101. Mostofi, F. K., & Davis, C. J. (2012). *Histological Typing of Kidney Tumours: In Collaboration with LH Sobin and Pathologists in 6 Countries*. Springer Science & Business Media.
 102. Nicol, D., Hii, S. I., Walsh, M., Teh, B., Thompson, L., Kennett, C., & Gotley, D. (1997). Vascular endothelial growth factor expression is increased in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 157(4), 1482-1486.
 103. Novara, G., Martignoni, G., Artibani, W., & Ficarra, V. (2007). Grading systems in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 177(2), 430-436.
 104. Osunkoya, A. O., Yin-Goen, Q., Phan, J. H., Moffitt, R. A., Stokes, T. H., Wang, M. D., & Young, A. N. (2009). Diagnostic biomarkers for renal cell carcinoma: selection using novel bioinformatics systems for microarray data analysis. *Human pathology*, 40(12), 1671-1678.
 105. Paganini, L., Villaronga, A., González, C., Bruno, G., Vallejos, J., Álvarez, C., ... & Dieguez, A. (2012). Puesta al día: estadificación del carcinoma de células renales. *Revista argentina de radiología*, 76(3), 241-244.
 106. Pantuck, A. J., Zisman, A., Dorey, F., Chao, D. H., Han, K. R., Said, J., ... & Figlin, R. A. (2004, February). Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations (Vol. 22, No. 1, pp. 75-76)*. Elsevier.
 107. Park, S., Cadeddu, J. A., & Shingleton, W. B. (2007). Oncologic outcomes for ablative therapy of kidney cancer. *Current urology reports*, 8(1), 31-37.
 108. Parker, W. P., Cheville, J. C., Frank, I., Zaid, H. B., Lohse, C. M., Boorjian, S. A., ... & Thompson, R. H. (2016). Application of the Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Contemporary Patients. *European Urology*.
 109. Patard, J. J., Rodriguez, A., Rioux-Leclercq, N., Guille, F., & Lobel, B. (2002). Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU international*, 90(4), 358-363.
 110. Patard, J. J., Shvarts, O., Lam, J. S., Pantuck, A. J., Kim, H. L., Ficarra, V., ... & Artibani, W. (2004). Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *The Journal of urology*, 171(6), 2181-2185.
 111. Perez, A. N., López, A. C., & González, A. P. (2014). Caracterización del cáncer renal, relación del tamaño tumoral y el grado nuclear con la supervivencia

- Characterization of renal cancer, relation of tumor size and nuclear grade with survival. *Revista de Ciencias médicas. La habana*, 20 (1).
112. Rini, B.I., Campbell, S.C., & Escudier B. (2009). Renal cell carcinoma. *Lancet*. 373(9669):1119-32.
113. Rioux-Leclercq, N., Leray, E., & Fergelot, P. (2006). The Fuhrman grade: a European multicenter study for the determination of the optimal grading system in term of prognosis. *Eur Urol suppl.*; 5: 67-70.
114. Robson, C. J. (1963). Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 89, 37-42.
115. Robson, C.J., Churchill, B.M., & Anderson W. (1969). The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*;101:297-301.
116. Rodríguez-Núñez, I., Romero, F., González, M., & Campos, R. R. (2015). Biología del Desarrollo Vascular: Mecanismos en Condiciones Fisiológicas y Estrés Flujo. *International Journal of Morphology*, 33(4), 1348-1354.
117. Rubio-Briones, J., Calatrava, A., Fernández-Serra, A., Ruiz, R. R., Iborra, I., García-Casado, Z., ... & Gómez-Ferrer, A. (2011). Expresión inmunohistoquímica de la densidad microvascular y de la anhidrasa carbónica IX en carcinoma renal. Relación con el tipo histológico y con la progresión tumoral. *Actas Urológicas Españolas*, 35(2), 80-86.
118. Russo, P., & O'Brien, M. F. (2008). Surgical intervention in patients with metastatic renal cancer: metastasectomy and cytoreductive nephrectomy. *Urologic Clinics of North America*, 35(4), 679-686.
119. Santiago-Agredano, B., Álvarez-Kindelán, J., Font-Ugalde, P., Blanca-Pedregosa, A., López-Beltrán, A., & Requena-Tapia, M. J. (2013). Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en el carcinoma de células renales. *Actas Urológicas Españolas*, 37(8), 504-512.
120. Saroufim, A., Messai, Y., Hasmim, M., Rioux, N., Iacovelli, R., Verhoest, G., ... & Escudier, B. (2014). Tumoral CD105 is a novel independent prognostic marker for prognosis in clear-cell renal cell carcinoma. *British journal of cancer*, 110(7), 1778-1784.
121. Sato, M., Nakai, Y., Nakata, W., Yoshida, T., Hatano, K., Kawashima, A., ... & Nonomura, N. (2014). Microvessel area of immature vessels is a prognostic factor in renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*, 21(2), 130-134.
122. Schrader, A. J., Varga, Z., Pfoertner, S., Goelden, U., Buer, J., & Hofmann, R. (2006). Treatment targeted at vascular endothelial growth factor: a promising approach to managing metastatic kidney cancer. *BJU international*, 97(3), 461-465.

123. Seizinger, B. R., Rouleau, G. A., Ozelius, L. J., Lane, A. H., Farmer, G. E., Lamiell, J. M., ... & Bonner, T. (1988). Von Hippel Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*, 332(6161), 268-269.
124. Sejnau, J. E., Casasfranco, D. R., Ossa, J. A., Serrano, C. A. A., & Gutiérrez, A. F. (2011). Correlación entre tamaño, grado nuclear y supervivencia en el cáncer renal de células claras. *Urología colombiana*, 20(1), 13-20.
125. Sharma, S. G., Aggarwal, N., Gupta, S. D., Singh, M. K., Gupta, R., & Dinda, A. K. (2011). Angiogenesis in renal cell carcinoma: correlation of microvessel density and microvessel area with other prognostic factors. *International urology and nephrology*, 43(1), 125-129.
126. Siegel, R., Ma, J., Zou Z, & Jemal A. (2014). Cancer statistics, 2014". *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb; 64(1):9-29.
127. Simard, E. P., Ward, E. M., Siegel, R., & Jemal, A. (2012). Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*, 62(2), 118-128.
128. Smith, R. A., Manassaram-Baptiste, D., Brooks, D., Doroshenk, M., Fedewa, S., Saslow, D. & Wender, R. (2015). Cancer screening in the United States, 2015: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(1), 30-54.
129. Sobin, L.H., Gospodariwicz, M., & Wittekind, C. (2009). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell, 255-257.
130. Stephenson, A. J., Chetner, M. P., Rourke, K., Gleave, M. E., Signaevsky, M., Palmer, B., ... & Tanguay, S. (2004). Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *The Journal of urology*, 172(1), 58-62.
131. Störkel, S., Eble, J. N., Adlakha, K., Amin, M., Blute, M. L., Bostwick, D. G., ... & Iczkowski, K. (1997). Classification of renal cell carcinoma. *Cancer*, 80(5), 987-989.
132. Sufan, R. I., Jewett, M. A., & Ohh, M. (2004). The role of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 287(1), F1-F6.
133. Sugimura, J., Obara, W., Togashi, A., Katagiri, T., Konda, R., Nakamura Y., & Fujioka, T. (2007). Over expression of hypoxia-inducible protein2, hypoxiainducible factor-1 and NF-kB in acquired renal cystic disease of the kidney associated with renal cell carcinoma" *Eur Urol Suppl*;6(2):165.

134. Suzigan, S., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Drut, R., Romero, A., Hayashi, T., Gentili, A.L., Fonseca, P.S., Detorres, I., Billis, A., Japp, L.C., Bollito, E., Algaba, F., & Requena-Tapias, M.J. (2006). Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol.* 125:1-6.
135. Tan, P. H., Cheng, L., Rioux-Leclercq, N., Merino, M. J., Netto, G., Reuter, V. E., ... & Srigley, J. R. (2013). Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *The American journal of surgical pathology*, 37(10), 1518. Recuperado de https://www.researchgate.net/figure/259345491_fig6_FIGURE-6-A-Chromophobe-RCC-consists-of-nests-of-cells-with-abundant-pink-cytoplasm-and
136. Tanigawa, N., Matsumura, M., Amaya, H., Kitaoka, A., Shimomatsuya, T., Lu, C., ... & Tanaka, T. (1997). Tumor vascularity correlates with the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*, 79(2), 220-225.
137. Thoenes, W., & Rumpelt, H. J. (1986). Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocyomas and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathology-Research and Practice*, 181(2), 125-143.
138. Thoenes, W., Störkel, S. T., Rumpelt, H. J., Moll, R., Baum, H. P., & Werner, S. (1988). Chromophobe cell renal carcinoma and its variants—a report on 32 cases. *The Journal of pathology*, 155(4), 277-287.
139. Tollefson, M. K., Thompson, R. H., Sheinin, Y., Lohse, C. M., Cheville, J. C., Leibovich, B. C., & Kwon, E. D. (2007). Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer*, 110(4), 783-790.
140. Tsui, K. H., Shvarts, O., Smith, R. B., Figlin, R. A., & Belldgrun, A. (2000). Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *The Journal of urology*, 163(4), 1090-1095.
141. Vermeulen, P. B., Gasparini, G., Fox, S. B., Toi, M., Martin, L., McCulloch, P., ... & Dirix, L. Y. (1996). Quantification of angiogenesis in solid human tumours: an international consensus on the methodology and criteria of evaluation. *European Journal of Cancer*, 32(14), 2474-2484.
142. Vermeulen, P.B., Gasparini, G., Fox, G.B., Colpaert, C., Marson, L.P., Gion, M., ...& , Dirix, L.Y. (2002). Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours”. *European Journal of Cancer* 38.1564–1579.

143. Vilaseca, A., Musquera, M., Nguyen, D. P., Di Paola, G., Romeo, L. R., Melnick, A., ... & Alcaraz, A. (2016). Evolución de la técnica quirúrgica en el manejo de la masa renal. *Actas Urológicas Españolas*, 40(3), 148-154.
144. Villoldo, G., Chacón, M., Caumont, F., Caprini, J. P., Cardinali, C., Pflugger, Y., ... & Chacón, R. (2014). Enfoque multidisciplinario sobre el tratamiento del cáncer renal en una institución oncológica. *Revista Argentina de Urología*, 79(4), 120-130.
145. Weidner, N., Semple, J. P., Welch, W. R., & Folkman, J. (1991). Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 324(1), 1-8.
146. Weiss, V. L., Braun, M., Perner, S., Harz, A., Vorreuther, R., Kristiansen, G., ... & Ellinger, J. (2014). Prognostic significance of venous tumour thrombus consistency in patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU international*, 113(2), 209-217.
147. Yagasaki, H., Kawata, N., Takimoto, Y., & Nemoto, N. (2003). Histopathological analysis of angiogenic factors in renal cell carcinoma. *International journal of urology*, 10(4), 220-227.
148. Yang, X. J., Sugimura, J., Schafernak, K. T., Tretiakova, M. S., Han, M., Vogelzang, N. J., ... & Teh, B. T. (2006). Classification of renal neoplasms based on molecular signatures. *The Journal of urology*, 175(6), 2302-2306.
149. Yao, X., Qian, C. N., Zhang, Z. F., Tan, M. H., Kort, E. J., Yang, X. J., ... & Teh, B. T. (2007). Two distinct types of blood vessels in clear cell renal cell carcinoma have contrasting prognostic implications. *Clinical cancer research*, 13(1), 161-169.
150. Yildiz, E., Gokce, G., Kilicarslan, H., Ayan, S., Goze, O. F., & Gultekin, E. Y. (2004). Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU international*, 93(7), 1087-1093.
151. Yilmazer, D., Han, Ü., & Önal, B. (2007). A comparison of the vascular density of VEGF expression with microvascular density determined with CD34 and CD31 staining and conventional prognostic markers in renal cell carcinoma. *International urology and nephrology* 39(3), 691-698.
152. Yoshida, M. A., Ohyashiki, K., Ochi, H., Gibas, Z., Pontes, J. E., Prout, G. R., ... & Sandberg, A. A. (1986). Cytogenetic studies of tumor tissue from patients with nonfamilial renal cell carcinoma. *Cancer research*, 46(4 Part 2), 2139-2147.
153. Yoshida, S. O., Imam, A., Olson, C. A., & Taylor, C. R. (1986). Proximal renal tubular surface membrane antigens identified in primary and metastatic renal cell carcinomas. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 110(9), 825-832.

154. Yoshino, S., Kato, M., & Okada, K. (1995). Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*, 2(3), 156-160.
155. Zhang, L., Yin, W., Yao, L., Li, X., Fang, D., Ren, D., ... & He, Z. (2015). Growth pattern of clear cell renal cell carcinoma in patients with delayed surgical intervention: Fast growth rate correlates with high grade and may result in poor prognosis. *BioMed research international*, 2015.
156. Zhang, X., Yamashita, M., Uetsuki, H., & Kakehi, Y. (2002). Angiogenesis in renal cell carcinoma: Evaluation of microvessel density, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases. *International journal of urology*, 9(9), 509-514.
157. Zhou, M., Roma, A., & Magi-Galluzzi, C. (2005). The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clinics in laboratory medicine*, 25(2), 247-257.
158. Znaor, A., Lortet-Tieulent, J., Laversanne, M., Jemal, A., & Bray, F. (2015). International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *European urology*, 67(3), 519-530.