

María Mata Orús

Anhidrasa Carbónica IX. Expresión y valor pronóstico en el carcinoma de células renales

Departamento

Director/es

SÁNCHEZ ZALABARDO, JOSÉ MANUEL
SAEZ GUTIERREZ, BERTA

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



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ANHIDRASA CARBÓNICA IX. EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Autor

María Mata Orús

Director/es

SÁNCHEZ ZALABARDO, JOSÉ MANUEL
SAEZ GUTIERREZ, BERTA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

2018



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

ANHIDRASA CARBÓNICA IX

**EXPRESIÓN Y VALOR PRONÓSTICO EN EL
CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES**

María Mata Orús

Zaragoza 2018

TESIS DOCTORAL

Programa de doctorado en Medicina

Doctoranda

María Mata Orús

Directores

Dr. José Manuel Sánchez Zalabardo

Dra. Berta Sáez Gutiérrez

Título

Anhidrasa carbónica IX: expresión y valor pronóstico
en el carcinoma de células renales

Palabras clave

Anhidrasa carbónica IX, CAIX, cáncer renal, carcinoma
de células renales, factores pronósticos

Áreas del conocimiento

Anatomía patológica (020); Medicina (610);

Urología (817)

**“Cuando llegue la inspiración,
que me pille trabajando”**

Pablo Picasso
(y mi madre)

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de este proyecto, ya que sin ellas no hubiera sido posible su consecución:

A todos los pacientes que han participado en este proyecto, por su generosidad.

Al Dr. José Manuel Sánchez Zalabardo y la Dra. Berta Sáez Gutiérrez, directores de esta tesis, por su infinita paciencia, su buen criterio y su inestimable ayuda.

Al grupo de Investigación de Oncología Médica del H.C.U. Lozano Blesa, por promover la realización de este proyecto.

A Patricia Sota y Guillermo Muñoz, por sus conocimientos y su trabajo en el campo de la Anatomía Patológica.

A Isabel Segura por su arduo trabajo con el procesamiento de las muestras.

A Cristina Plaza, por su implicación en el proyecto, y especialmente por darle una continuidad a este trabajo .

Al Profesor José Gabriel Valdivia Uría, por motivarme en el campo de la investigación y en mi profesión.

A todas las personas del servicio de Urología del H.C.U Lozano Blesa, por ser mis profesores, mis compañeros y mis amigos. Gracias por colaborar activamente en este proyecto y por todo lo que me habéis enseñado.

A Sonia González Bruna, por ser una gran profesional y sobre todo una gran amiga.

Al profesor Francisco Javier Romero Fernández, por su inestimable labor como Jefe de Servicio, y por guiarme siempre en el camino, especialmente en los momentos más difíciles.

A mis compañeras y amigas Blanca Martínez, Pilar Palacios, y Azucena Gonzalo, por mostrarme siempre su apoyo, por todos los buenos consejos y por servirme de ejemplo en el trabajo y en la vida.

A María Jesús Mata Garrido, por su colaboración en la corrección y maquetación de este trabajo, y por haber cuidado de Emma mientras este proyecto se gestaba.

A Emma y Jordi, por el tiempo que no he podido dedicarles, por todo el amor que me han dado, y por estar siempre ahí. Gracias por hacerme tan feliz. A mis padres y mi familia, por haberme dado una educación y sobretodo mucho cariño. Gracias a todos ellos, por ser mi soporte en la vida, y porque sin ellos no habría podido llegar hasta aquí.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Índice de contenido.....	IX
Índice de figuras.....	XV
Índice de tablas.....	XXI
Abreviaturas.....	XVII

I. INTRODUCCIÓN 1

1. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES (CCR).....	3
1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.2 FISIOPATOLOGÍA DEL CCR.....	7
1.2.1 Carcinogénesis.....	7
1.2.2 Vías moleculares implicadas en el CCR.....	7
1.2.3 Angiogénesis y CCR.....	14
1.3 ETIOLOGÍA.....	15
1.3.1 CCR Hereditario.....	15
1.3.2 Factores de riesgo adquiridos.....	19
1.4 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA.....	21
1.4.1 Carcinoma de células claras.....	23
1.4.2 Carcinoma papilar.....	24
1.4.3 Carcinoma cromóforo.....	25
1.4.4 Carcinoma de los conductos colectores de Bellini.....	25
1.4.5 Carcinoma medular.....	27
1.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	28
1.6 DIAGNÓSTICO.....	30
1.6.1 Exploración física.....	30
1.6.2 Pruebas de laboratorio.....	30
1.6.3 Pruebas de imagen.....	30
1.6.4 Biopsia renal.....	33
1.7 TRATAMIENTO.....	34
1.7.1 Enfermedad localizada.....	34
1.7.2 Enfermedad metastásica.....	36
1.8 FACTORES PRONÓSTICOS.....	38
1.8.1 Factores anatómicos.....	39

1.8.2	Factores histológicos.....	41
1.8.3	Factores clínicos.....	44
1.8.4	Factores moleculares.....	46
1.8.5	Modelos pronósticos.....	46
2.	ANHIDRASA CARBÓNICA.....	51
2.1	INTRODUCCIÓN.....	51
2.2	ANHIDRASA CARBÓNICA EN HUMANOS.....	52
2.3	ANHIDRASA CARBÓNICA IX.....	53
2.3.1.1	Estructura.....	54
2.3.1.2	Regulación de la expresión de CAIX.....	56
2.3.1.3	Expresión tisular de CAIX.....	57
2.3.1.4	Papel de CAIX en el cáncer renal.....	58
2.4	CAIX COMO MARCADOR TUMORAL.....	59
2.4.1	Expresión de CAIX en tejido.....	59
2.4.2	Expresión de CAIX en suero.....	61
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	63
1.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	65
2.	OBJETIVOS.....	66
2.1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	66
2.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	66
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	69
2.	POBLACIÓN A ESTUDIO.....	69
3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	71
4.	MATERIALES.....	72
4.1	MUESTRAS TISULARES.....	72
4.2	MATERIALES PARA EL PROCESAMIENTO INMUNOHISTOQUÍMICO DE LAS MUESTRAS TISULARES.....	73
4.3	INSTALACIONES Y SERVICIOS CLÍNICOS IMPLICADOS.....	74
5.	VARIABLES A ESTUDIO.....	75
5.1	DATOS DEL PACIENTE.....	76

5.2 DATOS SOBRE LA PATOLOGÍA.....	77
5.3 MARCADORES MOLECULARES.....	78
5.4 ESCALAS PRONÓSTICAS.....	84
5.5 DATOS DE SUPERVIVENCIA.....	85
6. DESARROLLO DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	86
6.1 OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS.....	86
6.2 PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	86
6.3 ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO DE LAS MUESTRAS.....	86
6.4 SEGUIMIENTO DEL PACIENTE.....	87
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	88
7.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	88
7.2 ANÁLISIS INFERENCIAL.....	88
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	92
IV. RESULTADOS.....	95
<hr/>	
1. ESTUDIO ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO.....	97
1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.....	97
1.1.1 Tamaño de la muestra.....	97
1.1.2 Subtipos histológico.....	97
1.1.3 Sexo.....	99
1.1.4 Edad.....	99
1.2 CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DEL TUMOR.....	100
1.2.1 Lateralidad.....	100
1.2.2 Localización del tumor.....	100
1.2.3 Tamaño tumoral.....	101
1.3 DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA MUESTRA.....	103
1.3.1 Clasificación TNM.....	103
1.3.2 Estadío.....	107
1.3.3 Grado nuclear.....	109
1.3.4 Presencia de necrosis.....	110
1.3.5 Afectación capsular.....	111
1.3.6 Afectación vascular.....	112
1.3.7 Diferenciación sarcomatoide.....	113
1.4 MARCADORES MOLECULARES.....	114
1.4.1 Anhidrasa carbónica IX (CAIX).....	114
1.4.2 Otros marcadores moleculares.....	116

1.5	ESCALAS PRONÓSTICAS.....	120
1.5.1	Escala SSiGN.....	120
1.5.2	Escala UISS.....	121
1.5.3	Escala MSKCC.....	124
1.6	SUPERVIVENCIA.....	125
1.6.1	Supervivencia global (SG).....	125
1.6.2	Supervivencia cáncer específica (SCE).....	126
1.6.3	Supervivencia libre de progresión (SLP).....	126
2.	ESTUDIO ESTADÍSTICO INFERENCIAL.....	127
2.1	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA - CAIX.....	127
2.1.1	Supervivencia global (SG).....	127
2.1.2	Supervivencia cancer específica (SCE).....	129
2.1.3	Supervivencia libre de progresión(SLP).....	131
2.2	SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA (SCE) - OTROS FACTORES.....	133
2.2.1	Tamaño tumoral.....	133
2.2.2	Tumor primario (T)	134
2.2.3	Afectación ganglionar (N)	135
2.2.4	Metástasis (M)	136
2.2.5	Estadio.....	137
2.2.6	Grado nuclear.....	138
2.2.7	Necrosis tumoral.....	139
2.2.8	Afectación capsular.....	140
2.2.9	Afectación vascular.....	142
2.2.10	Diferenciación sarcomatoide.....	143
2.2.11	Escala SSiGN.....	144
2.2.12	Escala UISS (N0/M0)	145
2.2.13	Escala UISS N1 y/o M1)	146
2.2.14	Escala MSKCC.....	147
2.3	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) - OTROS FACTORES.....	148
2.3.1	Tumor primario (T).....	148
2.3.2	Afectación ganglionar (N).....	149
2.3.3	Metástasis.....	150
2.3.4	Estadio.....	151
2.3.5	Grado nuclear.....	152
2.3.6	Necrosis tumoral.....	153
2.3.7	Afectación capsular.....	154
2.3.8	Afectación vascular.....	155
2.3.9	Diferenciación sarcomatoide.....	156
2.3.10	Escala SSiGN.....	157
2.3.11	Escala UISS (N0/M0)	158
2.3.12	Escala UISS N1 y/o M1)	159
2.3.13	Escala MSKCC.....	160

2.4 RELACIÓN DE CAIX CON OTROS FACTORES PRONÓSTICOS.....	161
2.4.1 Tamaño tumoral.....	162
2.4.2 Tumor primario (T).....	163
2.4.3 Afectación ganglionar (N).....	164
2.4.4 Metástasis.....	165
2.4.5 Estadío.....	166
2.4.6 Grado nuclear.....	167
2.4.7 Necrosis tumoral.....	168
2.4.8 Afectación de la cápsula renal.....	168
2.4.9 Afectación vascular.....	170
2.4.10 Diferenciación sarcomatoide.....	171
2.4.11 Cadherina-E.....	172
2.4.12 VEGF.....	173
2.4.13 VEGFR1.....	175
2.4.14 VEGFR2.....	176
2.4.15 VEGFR3.....	178
2.4.16 Escala SSiGN.....	179
2.4.17 Escala UISS (N0/M0).....	180
2.4.18 Escala UISS (N1 y/o M1).....	181
2.4.19 Escala MSKCC.....	182
2.5 EXPRESIÓN DE LOS FACTORES MOLECULARES - CCR DE CÉLULAS CLARAS.....	183
2.5.1 Cadherina-E.....	183
2.5.2 VEGF.....	184
2.5.3 VEGFR1.....	184
2.5.4 VEGFR2.....	185
2.5.5 VEGFR3.....	185

V. DISCUSIÓN **187**

1. CAIX COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO.....	190
2. FACTORES PRONÓSTICOS ACTUALES	202
2.1 CLASIFICACIÓN TNM.....	202
2.2 GRADO NUCLEAR.....	205
2.3 NECROSIS TUMORAL.....	206
2.4 AFECTACIÓN CAPSULAR.....	208
2.5 AFECTACIÓN VASCULAR.....	209
2.6 DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE.....	209
2.7 ESCALAS PRONÓSTICAS.....	210
3. RELACIÓN ENTRE CAIX Y OTROS MARCADORES PRONÓSTICOS.....	213
3.1 MARCADORES PRONÓSTICOS ACTUALES.....	213

3.2 MARCADORES PRONÓSTICOS EMERGENTES.....	217
4. APORTACIONES DEL ESTUDIO.....	223
5. LIMITACIONES.. DEL ESTUDIO.....	224
 VI. CONCLUSIONES.....	 227
<hr/>	
Bibliografía.....	231
Anexos	251
Anexo 1: Consentimiento informado de participación en el estudio.....	251
Anexo 2: Informe favorable del CEICA.....	254

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de incidencia de CCR estandarizada por edad a nivel mundial.....	4
Figura 2. Incidencia y Mortalidad de Cáncer en España en el año 2012.....	5
Figura 3. CCR localizado y metastásico.....	6
Figura 4. Respuesta celular en condiciones de hipoxia y normoxia.....	8
Figura 5. Vías moleculares implicadas en la génesis del cáncer renal.....	9
Figura 6. Complejo VHL y Ciclo de Krebs en la regulación de HIF-1.....	10
Figura 7. Vía PI3K/AKT/mTOR	11
Figura 8. Relación de PTEN, TSC1 y TSC2 con la vía PI3K/AKT/mTOR.....	13
Figura 9. Vías alternativas implicadas en el desarrollo de CCR (Vía c-Met, vía FLCN, Vía familia MITF).....	14
Figura 10. Reacción catalizada por la anhidrasa carbónica.....	51
Figura 11. Gen de la Anhidrasa Carbónica IX.....	55
Figura 12. Regulación de la transcripción de la CAIX.....	57
Figura 13. Proceso de regulación de pH intracelular mediado por CAIX	59
Figura 14. Áreas de salud del Sector Sanitario de Zaragoza III.....	70
Figura 15. Muestras tisulares procedentes de pieza de nefrectomía.....	72
Figura 16. Intensidad de expresión de CAIX.....	79
Figura 17. Intensidad de expresión de Cadherina-E.....	80
Figura 18. Intensidad de expresión de VEGF.....	81
Figura 19. Intensidad de expresión de VEGFR1.....	82
Figura 20. Intensidad de expresión de VEGFR2.....	83
Figura 21. Intensidad de expresión de VEGFR3.....	84
Figura 22. Distribución de la muestra en función del sexo.....	98
Figura 23. Distribución de la muestra por edad.....	99
Figura 24. Distribución de la muestra en función de la localización del tumor.....	100
Figura 25. Distribución de la muestra en función del tamaño tumoral.....	102
Figura 26. Proporción de pacientes con tamaño tumoral >10 cm.....	102

Figura 27. Distribución de la muestra según el tumor primario (T).....	103
Figura 28. Distribución de la muestra en función de la afectación ganglionar (N).....	104
Figura 29. Distribución de la muestra en función de las metástasis (M).....	105
Figura 30. Localización de las metástasis.....	107
Figura 31. Distribución de la muestra por estadios.....	108
Figura 32. Distribución de la muestra según el grado nuclear.....	109
Figura 33. Distribución del grado nuclear en función del estadio.....	109
Figura 34. Distribución de la muestra según la presencia de necrosis.....	110
Figura 35. Distribución del grado nuclear en función del estadio.....	111
Figura 36. Distribución de la muestra según la afectación capsular.....	112
Figura 37. Distribución de la muestra según la afectación vascular.....	113
Figura 38. Distribución de la muestra en función de la diferenciación sarcomatoide.....	114
Figura 39. Distribución de la muestra en función de la expresión de CAIX.....	115
Figura 40. Distribución de la expresión de CAIX en función del subtipo histológico.....	115
Figura 41. Distribución de expresión de Cadherina-E en la muestra analizada (n=47).....	116
Figura 42. Distribución de la expresión de VEGF en la muestra analizada (n=36).....	117
Figura 43. Expresión de VEGFR1 en la muestra analizada (n=36).....	118
Figura 44. Expresión de VEGFR2 en la muestra analizada (n=36).....	119
Figura 45. Expresión de VEGFR3 en la muestra analizada (n=36).....	120
Figura 46. Distribución de la muestra en función de la escala SSiGN.....	121
Figura 47. Distribución de la muestra en función de la escala pronóstica UISS para pacientes con enfermedad localizada.....	122
Figura 48. Distribución de la muestra en función de la escala pronóstica UISS para pacientes con enfermedad avanzada (N1 y/o M1).....	123
Figura 49. Distribución de la muestra en función de la escala MSKCC.....	124
Figura 50. Gráfica de supervivencia global.....	125
Figura 51. Gráfica de supervivencia cáncer específica.....	126
Figura 52. Gráfica de supervivencia libre de progresión.....	127
Figura 53. Curvas de supervivencia global en función de la expresión de CAIX en el total de la muestra.....	128

Figura 54. Curvas de la supervivencia global en función de la expresión de CAIX, en el subgrupo de pacientes con variante histológica de células claras.....	129
Figura 55. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la expresión de CAIX en el total de la muestra.....	130
Figura 56. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la expresión de CAIX en el subgrupo de pacientes con variante histológica de células claras.....	131
Figura 57. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la expresión de CAIX en el total de la muestra.....	132
Figura 58. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la expresión de CAIX, en el subgrupo de pacientes con variante histológica de células claras.....	133
Figura 59. Curvas de supervivencia cáncer específica en función del tamaño tumoral.....	134
Figura 60. Curvas de supervivencia cáncer específica en función del tumor primario (T).....	135
Figura 61. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica, en función de la afectación ganglionar (“Sí”, “No”).....	135
Figura 62. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la afectación metastásica.....	137
Figura 63. Curvas de supervivencia cáncer específica en función del estadio.....	138
Figura 64. Curvas de supervivencia cáncer específica en función del grado nuclear.....	139
Figura 65. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica en función de la necrosis tumoral (“Sí”, “No”).....	140
Figura 66. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la afectación de la cápsula renal.....	141
Figura 67. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica en función de la afectación capsular (“Sí”, “No”) en estadios localizados (I y II).....	142
Figura 68. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la afectación vascular.....	143
Figura 69. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la diferenciación sarcomatoide.....	144
Figura 70. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica en función de la escala SSiGN.....	145

Figura 71. Curvas de supervivencia cáncer específica de pacientes con enfermedad localizada (N0, M0) en función de la escala UISS.....	146
Figura 72. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica de pacientes con enfermedad avanzada (N1 y/o M1), en función de la escala UISS.....	147
Figura 73. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica de pacientes con enfermedad metastásica, en función de la escala MSKCC.....	148
Figura 74. Curvas de supervivencia libre de progresión en función del tumor primario ("T1", "T2", "T3-T4").....	149
Figura 75. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la afectación ganglionar al diagnóstico ("Sí", "No").....	150
Figura 76. Curvas de supervivencia libre de progresión, en función de la afectación metastásica al diagnóstico ("Sí", "No").....	151
Figura 77. Curvas de supervivencia libre de progresión en función del estadio ("I", "II", "III", "IV").....	152
Figura 78. Curvas de supervivencia libre de progresión en función del estadio ("1", "2", "3", "4").....	153
Figura 79. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la presencia de necrosis ("No", "Sí").....	154
Figura 80. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la afectación capsular ("No", "Sí").....	155
Figura 81. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la afectación vascular ("No", "microinvasión", "invasión de la vena renal").....	156
Figura 82. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la diferenciación sarcomatoide ("No o no consta", "Sí").....	157
Figura 83. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la Escala SSiGN.....	158
Figura 84. Curvas de supervivencia libre de progresión, en función de la Escala UISS para pacientes no metastásicos (N0, M0).....	159

Figura 85. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la Escala UISS para pacientes metastásicos (N1 y/o M1).....	160
Figura 86. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la Escala MSKCC.....	161
Figura 87. Gráfico de cajas de la expresión de CAIX y VEGF en pacientes con ccCCR.....	174
Figura 88. Gráfico de cajas de la expresión de CAIX y VEGFR1.....	175
Figura 89. Gráfico de cajas de la expresión de CAIX y VEGFR1.....	177
Figura 90. Teoría acerca de la relación inversa de CAIX y Cadherina-E en el CCR.....	219

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia y Mortalidad del Cáncer Renal.....	6
Tabla 2 Receptores de VEGF, principales funciones y ligandos.....	15
Tabla 3. Enfermedades hereditarias con predisposición genética para el desarrollo de CCR.....	16
Tabla 4. Clasificación de los distintos tipos de cáncer renal según la OMS en 2016.....	22
Tabla 5. Variedades más frecuentes de CCR.....	22
Tabla 6. Inmunofenotipo de los CCR más frecuentes.....	28
Tabla 7. Terapia molecular en el CCR.....	37
Tabla 8. Terapia molecular y supervivencia, principales estudios.....	37
Tabla 9. Secuenciación de las distintas terapias moleculares en el CCR.....	38
Tabla 10. Clasificación TNM del CCR.....	40
Tabla 11. Agrupación en estadios TNM.....	41
Tabla 12. Clasificación Fuhrman.....	42
Tabla 13. Clasificación ISUP del grado nuclear.....	43
Tabla 14. Subtipo histológico de CCR y probabilidad de diagnóstico en estadio avanzado.....	43
Tabla 15. Diferencias en la escala ECOG y Karnofsky.....	45
Tabla 16. Principales marcadores moleculares del CCR.....	46
Tabla 17. Parámetros y puntuación SSiGN.....	47
Tabla 18. SSiGN score y supervivencia estimada.....	48
Tabla 19. Estratificación de Riesgo en CCR según la Guía clínica de la SEOM.....	48
Tabla 20. Clasificación UISS.....	49
Tabla 21. Estratificación de riesgo según los Criterios de Motzer de 2002.....	50
Tabla 22. Supervivencia a 2 años en función de los Criterios de Heng.....	51
Tabla 23. Isozimas de anhidrasa carbónica en el ser humano.....	53
Tabla 24. Expresión de CAIX en distintos tumores.....	58
Tabla 25 . Anticuerpos empleados en el análisis inmunohistoquímico.....	73
Tabla 26. Datos clínicos, analíticos, patológicos y de seguimiento recogidos.....	76

Tabla 27. Subtipos de CCR recogidos por la clasificación de Tumores renales de la OMS de 2004.....	77
Tabla 28. Escala de intensidad de reacción inmunohistoquímica (IHQ)	79
Tabla 29. Subtipos histológicos de CCR.....	97
Tabla 30. Distribución del sexo en función del subtipo histológico.....	98
Tabla 31. Distribución de la edad en función del subtipo histológico.....	99
Tabla 32. Lado afecto en función del subtipo histológico.....	100
Tabla 33. Localización del tumor en función del subtipo histológico.....	101
Tabla 34. Tamaño tumoral según en función del subtipo histológico.....	103
Tabla 35. Distribución del tumor primario (T) en función del subtipo histológico.....	104
Tabla 36. Afectación ganglionar al diagnóstico y con la evolución según los distintos subtipos histológicos.....	105
Tabla 37. Metástasis al diagnóstico y con la evolución según los distintos subtipos histológicos.....	106
Tabla 38. Localización de las metástasis en función de los distintos subtipos histológicos.....	107
Tabla 39. Estadios de la enfermedad según los distintos subtipos histológicos.....	108
Tabla 40. Distribución del grado nuclear en función del subtipo histológico.....	110
Tabla 41. Distribución de la presencia de necrosis en función del subtipo histológico.....	111
Tabla 42. Distribución la afectación capsular en función del subtipo histológico.....	112
Tabla 43. Distribución de la afectación vascular en función del subtipo histológico.....	113
Tabla 44. Distribución de la afectación sarcomatoide en función del subtipo histológico.....	114
Tabla 45. Distribución de la expresión de Cadherina-E en función del subtipo histológico.....	116
Tabla 46. Distribución de la expresión de VEGF en función del subtipo histológico.....	117
Tabla 47. Distribución de la expresión de VEGFR1 en función del subtipo histológico.....	118
Tabla 48. Distribución de la expresión de VEGFR2 en función del subtipo histológico.....	119
Tabla 49. Distribución de la expresión de VEGFR3 en función del subtipo histológico.....	120
Tabla 50. Distribución del estado general del pacientes (Escala ECOG) en los distintos subtipos histológicos.....	121
Tabla 51. Estratificación de riesgo, según la escala UISS para enfermedad localizada, según los distintos subtipos histológicos.....	122

Tabla 52. Estratificación de riesgo, según la escala UISS para enfermedad avanzada, según los distintos subtipos histológicos.....	123
Tabla 53. Estratificación de riesgo, según la escala UISS para enfermedad avanzada, según los distintos subtipos histológicos.....	125
Tabla 54. Relación entre la expresión de CAIX y el tamaño tumoral >10 cm.....	162
Tabla 55. Relación entre la expresión de CAIX y el tamaño tumoral(>10 cm) en los pacientes con ccCCR.....	163
Tabla 56. Relación entre la expresión de CAIX y la variable T.....	163
Tabla 57. Relación entre la expresión de CAIX y la variable T en los pacientes con ccCCR.....	164
Tabla 58. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación ganglionar.....	164
Tabla 59. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación ganglionar en los pacientes con ccCCR.....	164
Tabla 60. Relación entre la expresión de CAIX y la presencia o desarrollo de metástasis.....	165
Tabla 61. Relación entre la expresión de CAIX y la presencia o desarrollo de metástasis en los pacientes con CCR de células claras.....	165
Tabla 62. Relación entre la expresión de CAIX y el estadio (localizado o avanzado)	166
Tabla 63. Relación entre la expresión de CAIX y el estadio (localizado o avanzado) en pacientes con ccCCR.....	166
Tabla 64. Relación entre la expresión de CAIX y el grado nuclear.....	167
Tabla 65. Relación entre la expresión de CAIX y el grado nuclear en los pacientes con ccCC.....	167
Tabla 66. Relación entre la expresión de CAIX y necrosis.....	168
Tabla 67. Relación entre la expresión de CAIX y necrosis en los pacientes con ccCCR.....	168
Tabla 68. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación de la cápsula renal.....	169
Tabla 69. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación de la cápsula renal en estadios localizados (I y II)	169
Tabla 70. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación de la cápsula renal en pacientes con ccCCR.....	170
Tabla 71. Relación entre la expresión de CAIX y afectación vascular.....	170
Tabla 72. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación vascular en pacientes con ccCCR.....	171
Tabla 73. Relación entre la expresión de CAIX y la diferenciación sarcomatoide.....	171

Tabla 74. Relación entre la expresión de CAIX y la diferenciación sarcomatoide en pacientes con ccCCR.....	172
Tabla 75. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de Cadherina-E.....	172
Tabla 76. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de Cadherina-E en pacientes con ccCCR.....	173
Tabla 77. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGF.....	174
Tabla 78. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGF en pacientes con ccCCR.....	175
Tabla 79. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR1.....	176
Tabla 80. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR1 en pacientes con ccCCR.....	176
Tabla 81. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR1.....	177
Tabla 82. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR2 en pacientes con ccCCR.....	178
Tabla 83. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR3.....	178
Tabla 84. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR3 en pacientes con ccCCR.....	179
Tabla 85. Relación entre la expresión de CAIX y la escala SSiGN.....	180
Tabla 86. Relación entre la expresión de CAIX y la escala SSiGN en pacientes con ccCCR.....	180
Tabla 87. Relación entre la expresión de CAIX y la escala UISS en pacientes no metastásicos (N0, M0).....	181
Tabla 88. Relación entre la expresión de CAIX y la escala UISS en pacientes no metastásicos (N0,M0) con ccCCR.....	181
Tabla 89. Relación entre la expresión de CAIX y la escala UISS en pacientes metastásicos (N1 y/o M1).....	182
Tabla 90. Relación entre la expresión de CAIX y la escala UISS en pacientes metastásicos (N1 y/o M1) con ccCCR.....	182
Tabla 91. Relación entre la expresión de CAIX y la escala MSKCC.....	183
Tabla 92. Relación entre la expresión de CAIX y la escala MSKCC en pacientes con ccCCR.....	183
Tabla 93. Expresión de Cadherina-E de forma cualitativa en función.....	184

Tabla 94. Expresión de VEGF de forma cualitativa, en función de las variantes histológicas de CCR.....	184
Tabla 95. Expresión de VEGFR1 de forma cualitativa en función de las variantes histológicas de CCR.....	185
Tabla 96. Expresión de VEGFR2 de forma cualitativa en función de las variantes histológicas de CCR.....	185
Tabla 97. Expresión de VEGFR3 de forma cualitativa, en función de las variantes histológicas de CCR.....	186
Tabla 98. SCE y SLP a 5 años en función de los distintos estadios TNM en nuestra serie (n=73)...	205
Tabla 99. SCE en función del riesgo de la escala SSiGN.....	211
Tabla 100. SCE en función del riesgo de la escala UISS (N0, M0)	212

ABREVIATURAS

α-CA	Familia de anhidrasas carbónicas α
aá	Aminoácidos
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AJCC	American Joint Committee of Cancer
AKT	Proteína Kinasa B
AMACR	α metil coA racemasa
β -CA	Familia de anhidrasas carbónicas β
BHDS	Síndrome de Birt –Hogg-Dubé
c-KIT	Receptor del factor de células madre. CD117
c-Met	Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.
CA	Anhidrasa Carbónica
CAIX	Anhidrasa carbónica IX
CAIX-	Expresión negativa de anhidrasa carbónica IX
CAIX+	Expresión positiva de anhidrasa carbónica IX
ccCCR	Carcinoma renal de células claras
CCF	Cleveland Clinic Foundation
CCR	Carcinoma de células renales
CD	Cúmulo de diferenciación
CEICA	Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
CK	Creatin Kinasa
δ- CA	Familia de anhidrasas carbónicas δ
DAB	Diaminobencidina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EPO	Eritropoyetina
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
Etc	Etcétera
FH	Fumarato hidratasa
FLCN	Foliculina
γ-CA	Familia de anhidrasas carbónicas γ
HeLa	Línea celular derivada de células de carcinoma de cérvix
HGF	Factor de crecimiento hepatocitario
HIF-1α	Factor inducible por hipoxia 1 α
HLRCC	Síndrome de Leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal familiar
HPT-JT	Síndrome familiar de hamartomas renales asociados a hiperparatiroidismo y tumor mandibular
HRE	Región relacionada con la hipoxia
HTA	Hipertensión arterial

IARC	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
IC	Tallo intracitosólico
IFN-α	Interferón α
IMC	Índice de masa corporal
IMCD	<i>International metastatic renal-cell carcinoma database prognostic model</i>
ISUP	Sociedad Internacional de Patología Urológica
Kb	Kilobase (1000 pares de bases)
KDa	Kilodalton
KDR	Receptor del factor de crecimiento vascular endothelial 2
M	Metástasis
M0	Sin metástasis
MDCK	Línea celular de epitelio renal canino
MDR-1	Gen de multiresistencia a drogas 1
MiT	Factor de transcripción de microftalmia
MN	Anhidrasa carbónica IX
MRP	Masas renales pequeñas
MSKCC	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>
mTOR	Vía de la Diana de rapamicina en células de mamíferos
MAPK	Proteín kinasa activada por mitógenos
η-CA	Familia de anhidrasas carbónicas η
N	Afectación ganglionar
N0	Sin afectación ganglionar
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAX	Caja emparejada (<i>Paired Box</i>)
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PFA	Paraformaldehído
PG	proteinglicano
PHD	Protil hidroxilasa
PIK3	Fosfatidil inositol kinasa 3
PIP3	Fosfatidil inositol 3
PIGF	Factor de crecimiento plaquetario
PTEN	Homólogo de la fosfatasa y la tensina
PTHrP	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
RHEB	Homólogo de Ras enriquecido en cerebro
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptase inversa
SCE	Supervivencia cancer específica
SDH	Succinato deshidrogenasa
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNC	Sistema nervioso central
SSiGN	<i>Stage, Size, Grade and Necrosis</i>
T	Tumor primario
TAC	Tomografía Axial Computarizada

TFE3	Factor de transcripción E3
TIEE	Tasa incidencias estandarizada por edad
TMEE	Tasa de mortalidad estandarizada por edad
TNF-β	Factor de necrosis tumoral β
TSC	Complejo esclerosis tuberosa
UCLA	Universidad de California en Los Ángeles
UICC	Unión Internacional Contra el Cancer
UISS	Clasificación <i>UCLA Integrated Staging System</i>
UTR	Región no transcrita
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VEGFR1	Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 1
VEGFR2	Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 2
VEGFR3	Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 3
VHL	Von Hippel Lindau
Vs	<i>versus</i>
ζ- CA	Familia de anhidrasas carbónicas ζ

I. INTRODUCCIÓN

1. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES (CCR)

El carcinoma renal o carcinoma de células renales (CCR) comprende el conjunto de neoplasias malignas derivadas del epitelio de los túbulos renales. La clasificación de 2016¹ de los tumores renales, realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluye 16 subtipos diferentes de CCR. Esta clasificación tiene en cuenta las características clínicas del tumor, el tipo de célula a partir de la cual se originan, la histopatología, las alteraciones moleculares implicadas y la predisposición familiar asociada. Cada uno de ellos es considerado como una entidad independiente, con una evolución y un pronóstico distintos. Aproximadamente 3 de cada 4 CCR son de la variante de células claras (ccCCR), por lo que muchos estudios se centran en este subtipo histológico.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer renal supone un 2,4% de todos los tumores sólidos y es el responsable de un 1,8% de las muertes por cáncer². Dentro de los tumores del aparato urinario es el tercero en frecuencia, tras el de próstata y el de vejiga. Es un tumor altamente agresivo y está considerado como el más letal de los tumores urológicos.

En los últimos 30 años se ha producido un incremento progresivo de la incidencia del cáncer renal de hasta un 2,4% anual. La generalización de las pruebas de imagen, como la Ecografía o la Tomografía Axial Computarizada (TAC), ha conllevado un mayor diagnóstico de masas renales de forma incidental, lo que explica, en parte, este aumento de incidencia³.

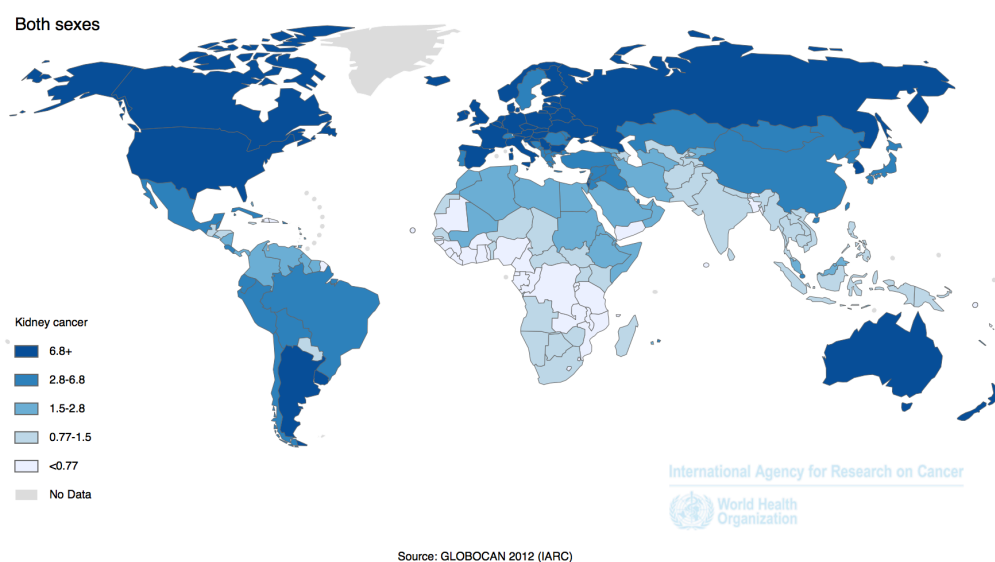
La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) presenta en su último informe *GLOBOCAN 2012* (<http://globocan.iarc.fr>) los datos de incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial:

- **Incidencia y mortalidad del CCR a nivel mundial**

En el año 2012 se diagnosticaron un total de 337.860 nuevos casos de CCR en todo el mundo, con una proporción hombre/mujer de 1,7/1. La tasa de incidencia estandarizada por edad (TIEE) global fue de 4,4 casos/100.000 habitantes y año.

La incidencia de CCR presentó una distribución irregular a lo largo del Mundo (figura 1), siendo mayor en zonas más desarrolladas, como Europa y Norteamérica (TIEE 9,2), respecto a las menos desarrolladas, como África o el Sur de Asia (TIEE 2,6). La mayor TIEE se registró en la República Checa con 16 casos/100.000 habitantes y año. Por el contrario, en países como Gambia, Maldivas, Islas Vanuatu, Samoa o Cabo Verde no se registró ningún caso de Cáncer Renal.

Figura 1. Tasa de incidencia de CCR estandarizada por edad a nivel mundial



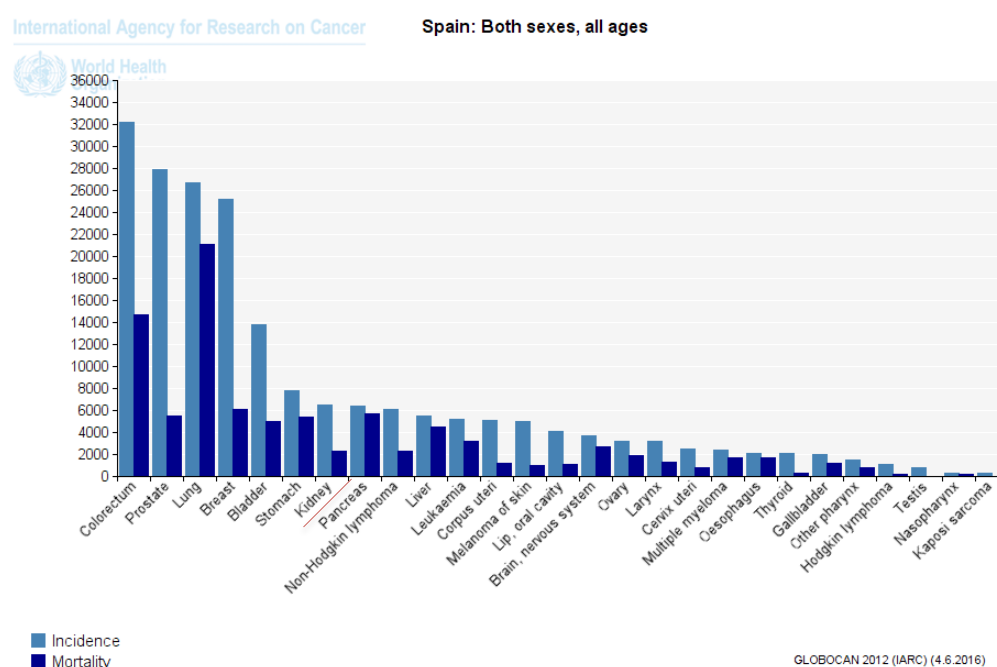
En cuanto a la mortalidad en 2012, se produjeron un total de 143.406 muertes en todo el mundo por CCR, con una relación hombre/mujer de 1,7/1, igual que la de la incidencia. La tasa de mortalidad estandarizada por edad (TMEE) global fue de 1,8 muertes/100.000 habitantes y año, similar a la de hace diez años⁴.

• **Incidencia y mortalidad del CCR en España**

En España el CCR supone el 3% de todos los cánceres, siendo el séptimo en frecuencia, con cifras similares al cáncer de páncreas y al linfoma No Hodgking (figura 2). La incidencia fue de 6.474 casos, la proporción hombre/mujer fue de 2/1, ligeramente superior a la mundial. LA TIEE fue de 7,9 casos/100.000 habitantes y año, 1,8 veces la TIEE mundial. Dentro de Europa, España se encuentra por debajo de la media, ocupando el vigesimoquinto puesto en frecuencia junto a Finlandia.

En cuanto a la mortalidad por CCR, en el año 2012 se produjeron 2.295 muertes en España. La relación hombre/mujer fue de 2/1, ligeramente superior a la mundial, al igual que la incidencia. La TMEE fue de 2,2 casos/100.000 habitantes y año, ligeramente superior a la TMEE mundial, pero inferior a la TMEE europea.

Figura 2. Incidencia y Mortalidad de Cáncer en España en el año 2012



En la tabla 1 se muestran la incidencia y mortalidad a nivel nacional, europeo y mundial.

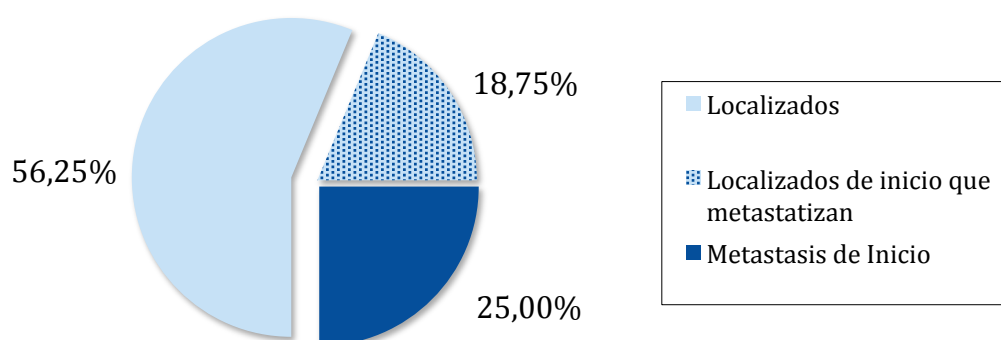
Tabla 1. Incidencia y Mortalidad del Cáncer Renal

	INCIDENCIA*	TIEE**	MORTALIDAD*	TMEE**
Mundial	337.860	4,4	142.406	1,8
Europa	115.252	8,8	49.025	3,1
España	6.474	7,9	2.295	2,2

* Casos/año

** Casos/100.000 habitantes y año

El CCR tiene una edad media de presentación entre los 60-70 años y es más frecuente en hombres que en mujeres⁵. Se estima que en el momento del diagnóstico hasta un 25% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica o localmente avanzada. Además, un 20-30% de los pacientes con enfermedad localizada de inicio, candidatos a tratamiento con intención curativa, desarrollarán recidiva local o metástasis a distancia durante su evolución⁶ (figura 3).

Figura 3. CCR localizado y metastásico

La supervivencia a 5 años estimada en Europa para esta neoplasia es del 56% para hombres y del 61% para las mujeres, siendo la mediana de supervivencia de 13 meses para la enfermedad metastásica⁷. A pesar de la aparición de nuevas terapias moleculares, que han logrado cierta mejoría en la supervivencia de la enfermedad, la mortalidad continúa siendo cercana al 40%, por lo que se hace indispensable desarrollar nuevas estrategias para optimizar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

1.2. FISIOPATOLOGÍA DEL CCR

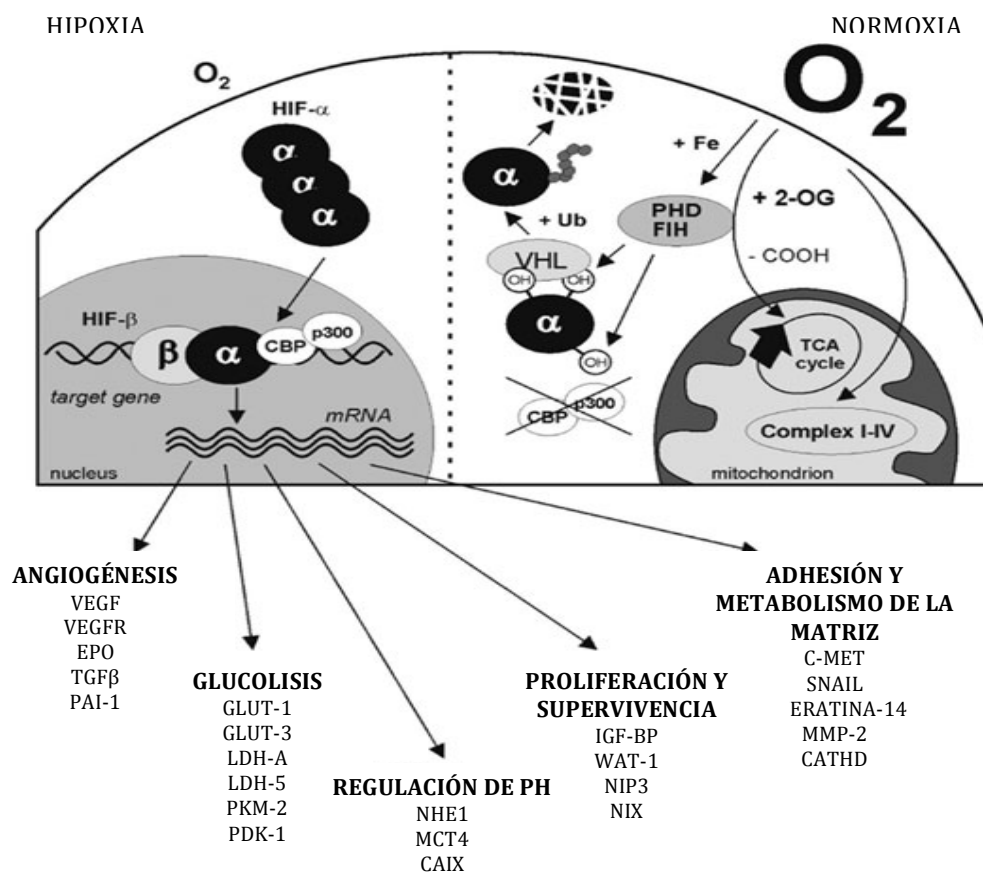
1.2.1. Carcinogénesis

El proceso de génesis tumoral se inicia cuando las células, en este caso del epitelio renal, sufren una serie de mutaciones que les permite eludir los mecanismos habituales de regulación celular. Estas mutaciones pueden darse de forma esporádica en el individuo o venir determinadas genéticamente de forma hereditaria.

Para que la carcinogénesis tenga lugar, como resultado de esas mutaciones, las células deben adquirir un potencial ilimitado de replicación. Deben producir señales de crecimiento, ser insensibles a las señales inhibitorias de la proliferación, eludir la apoptosis celular y asegurarse el aporte de nutrientes y oxígeno necesarios para su supervivencia⁸. Una vez que se haya formado un tumor, su progresión dependerá la capacidad que tengan sus células para la invadir la matriz extracelular, lo que les permitirá migrar y establecerse en otros órganos.

1.2.2. Vías moleculares implicadas en el cáncer renal

Toda célula (tumoral o no) precisa de un aporte mínimo de nutrientes para sobrevivir. El oxígeno es uno de los elementos indispensables para la viabilidad celular. En condiciones de hipoxia, las células activan mecanismos compensatorios que garantizan un aporte suficiente del mismo; se produce una transcripción de genes involucrados en angiogénesis, adaptación a cambios del pH, adhesión celular, eritropoyesis, glucolisis, proliferación celular, etc.⁹ (figura 4). Una de las moléculas más importantes encargada de inducir la transcripción de estos factores es la subunidad α del **Factor Inducible por Hipoxia 1 (HIF-1 α)**, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 14 (14q23.2). La activación continua de este factor provoca una proliferación incontrolada de células renales que puede desembocar en la génesis de un tumor renal.

Figura 4. Respuesta celular en condiciones de hipoxia y normoxia

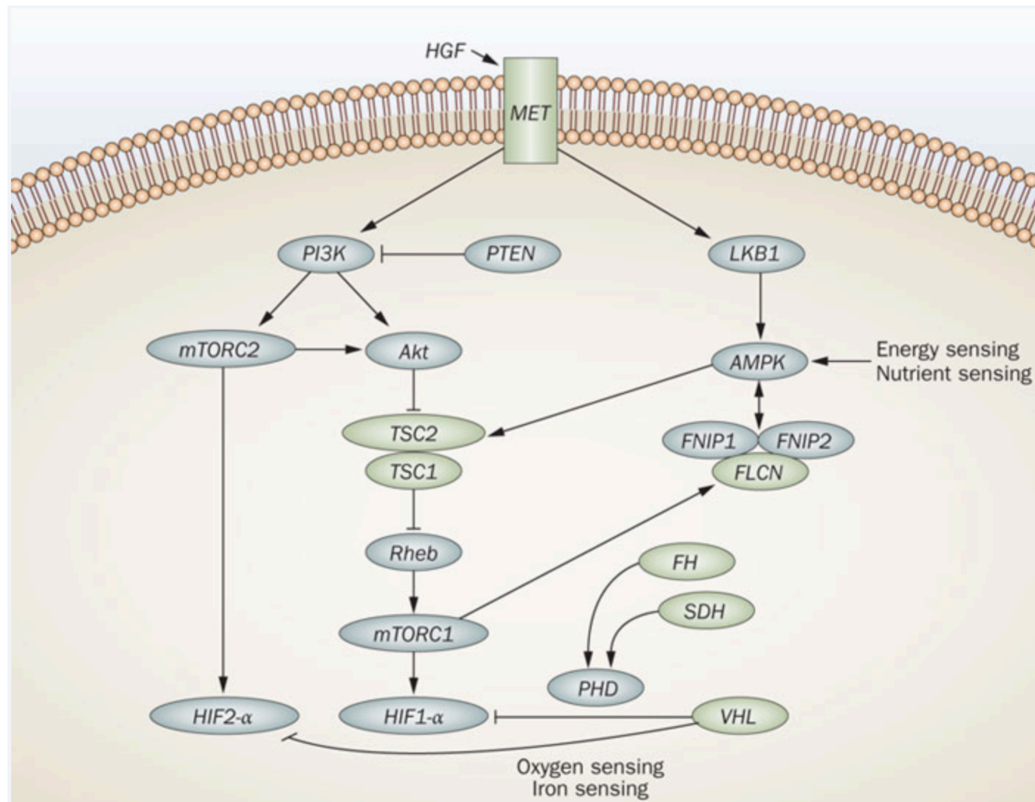
Entender las vías moleculares implicadas en la regulación de HIF-1 α (figura 5) ha permitido entender mejor la génesis del carcinoma renal y, lo que es más importante, se han podido desarrollar terapias dirigidas contra estas vías moleculares que frenan, al menos durante un tiempo, la progresión tumoral.

Actualmente se conocen dos grandes vías de regulación de HIF-1 α :

- **Vía de Inhibición:** Vía Von Hippel Lindau (VHL).
- **Vía de activación:** Vía de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR).

Existe una intrincada trama de vías moleculares complementarias que a su vez regulan estas dos grandes vías. Alteraciones en cualquiera de estas vías pueden desembocar igualmente en un carcinoma renal.

Figura 5. Vías moleculares implicadas en la génesis del cáncer renal



1.2.2.1. Vía VHL

- **Complejo VHL**

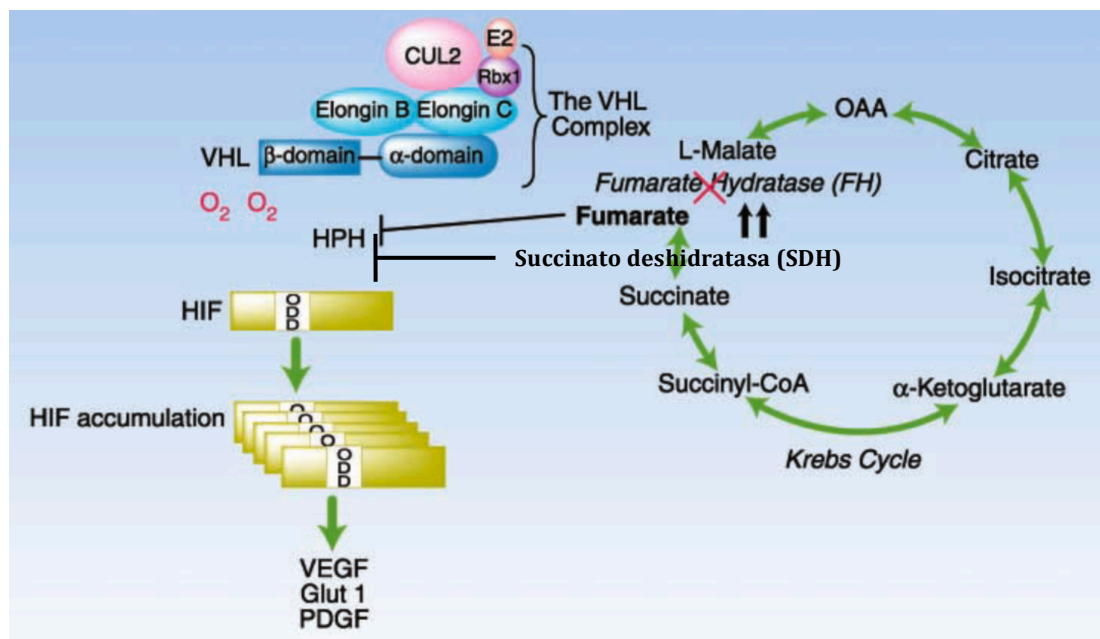
Es la vía más comúnmente afectada y la más ampliamente estudiada. El gen VHL, situado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25.3), codifica una proteína llamada pVHL. Ésta forma parte del **complejo E3 Ubiquitin Ligasa** junto a las proteínas Elongina B, Elongina C, CUL-2 y Rbx-1. En condiciones de normoxia este complejo actúa sobre HIF-1 α causando su ubiquitinación y degradación proteasómica¹⁰. Para la degradación de HIF-1 α se requiere, además de su unión al complejo VHL, su hidroxilación. Este proceso está mediado por el enzima **prolil hidroxilasa (PHD)** (figura 6). Mutaciones en cualquiera de las proteínas del complejo VHL, o que afecten al enzima PHD, pueden producir un incremento de HIF-1 α y, por tanto, producir un tumor renal.

• Ciclo de Krebs

El fumarato y el succinato, ambos metabolitos del ciclo de Krebs, actúan como inhibidores competitivos del oxígeno en su unión con la PHD. El incremento de fumarato o succinato en la célula impide la hidroxilación del complejo VHL/HIF-1 α y por tanto la correcta degradación de HIF-1 α , que se acumula (figura 6). Mutaciones en los siguientes genes producen elevación de fumarato o de succinato^{11, 12}:

- **Fumarato hidratasa (FH):** 1q42.3-q43
- **Succinato deshidrogenasa (SDH):** consta de cuatro subunidades:
 - SDHA: 5p15
 - SDHB:1p36.1-p35
 - SHDC:1q23.3
 - SDHD:11q23
- **Proteínas de ensamblaje de la SDH:**
 - SDHAF1: 19q 13.12
 - SDHAF2 (SD5): 11q12.2

Figura 6. Complejo VHL y Ciclo de Krebs en la regulación de HIF-1 α



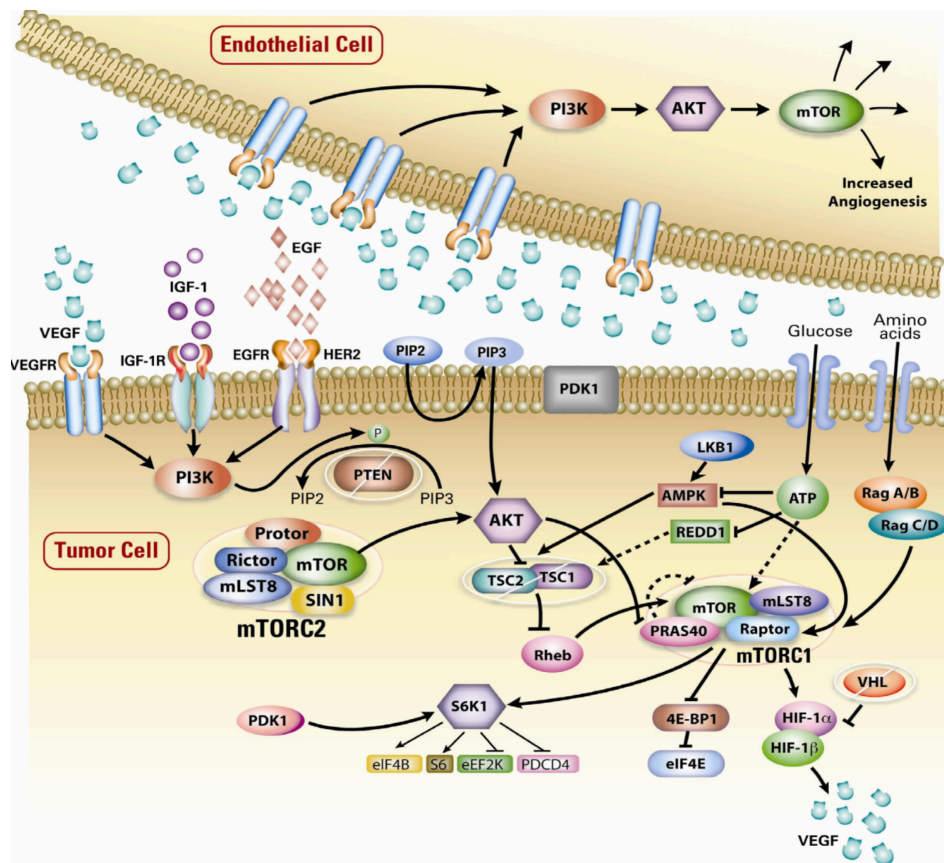
1.2.2.2. VÍA mTOR

- **Vía PI3K/AKT/mTOR**

La proteína mTOR (diana de rapamicina en células de mamíferos) es una serin-treonin kinasa cuyo gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36.2). Forma parte de la vía de señalización de la **fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K)**, que activa a la **Proteína Kinasa B (AKT)**. Esta a su vez activa a mTOR (figura 7). Se conocen dos complejos de mTOR, en función de las proteínas que se unen al mismo, y cada uno de ellos presenta una sensibilidad distinta a la rapamicina¹³:

- **mTORC1**: raptor, PRAS 40, mLST8, deptor.
- **mTORC2**: rictor, mSin1,protor, mLST8, deptor.

Figura 7. Vía PI3K/AKT/mTOR



La sobreexpresión de mTOR se ha relacionado con el carcinoma renal, si bien las vías por las cuales se induce la carcinogénesis no están del todo claras. Parece ser que mTORC1 tiene un papel en la activación de HIF-1 α , a través de la activación de otras proteínas: el **Factor de unión a la proteína 4E 1 (4E-BP1)** y la **Proteína Kinasa S6 ribosomal 1 (S6K1)**¹⁴. Por otra parte se ha demostrado que mTORC2 activa a la proteína AKT¹⁵. Recientemente se ha relacionado también la expresión de mTORC2 con una disminución de la expresión de **Cadherina-E**, molécula de adhesión que en el cáncer renal se relaciona con una mayor capacidad invasiva y de desarrollar metástasis¹⁶.

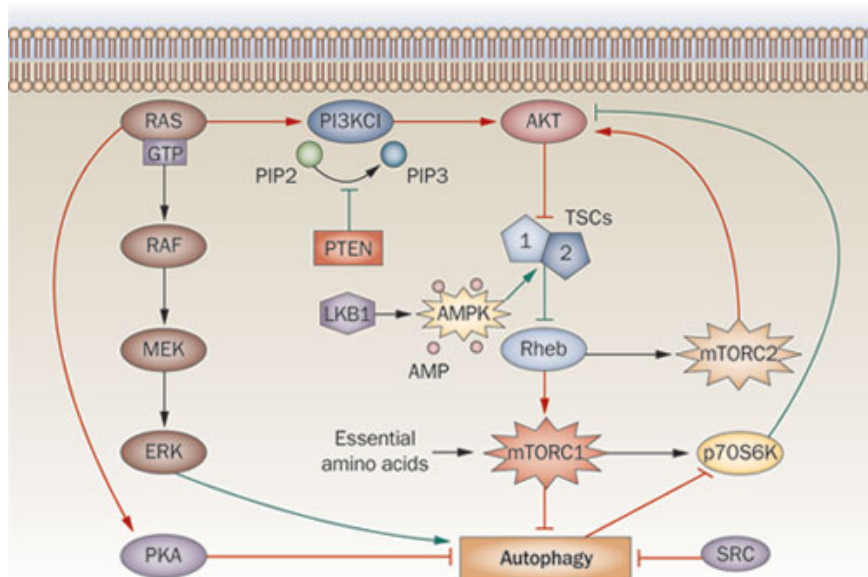
- **Homólogo de la fosfatasa y la tensina (PTEN)**

Gen supresor situado en el cromosoma 10 (10q23.3). Actúa uniéndose al producto de PI3K, el fosfatidil inositol trifosfato (PIP3) (figura 8). Esta unión impide que PIP3 active a AKT, bloqueando la vía PI3K/AKT/mTOR e impidiendo que se active la proliferación celular¹⁷. Mutaciones en este gen supresor desembocan en una activación continua de la vía PI3K/AKT/mTOR produciendo como consecuencia final una activación de la proliferación celular.

- **Hamartina (TSC1) y Tuberina (TSC2)**

Situadas en el cromosoma 9 (9q34) y 16 (16p13.3) respectivamente. Son proteínas intermediarias de la vía PI3K/AKT/mTOR (figura 8). En condiciones normales inhiben a la proteína **Homóloga de Ras enriquecida en Cerebro (RHEB)** y como consecuencia de ello se produce una inhibición de mTOR¹⁸. Mutaciones en estas proteínas provocan un estímulo continuo de RHEB y por tanto de la vía mTOR, con la consiguiente activación de la proliferación celular.

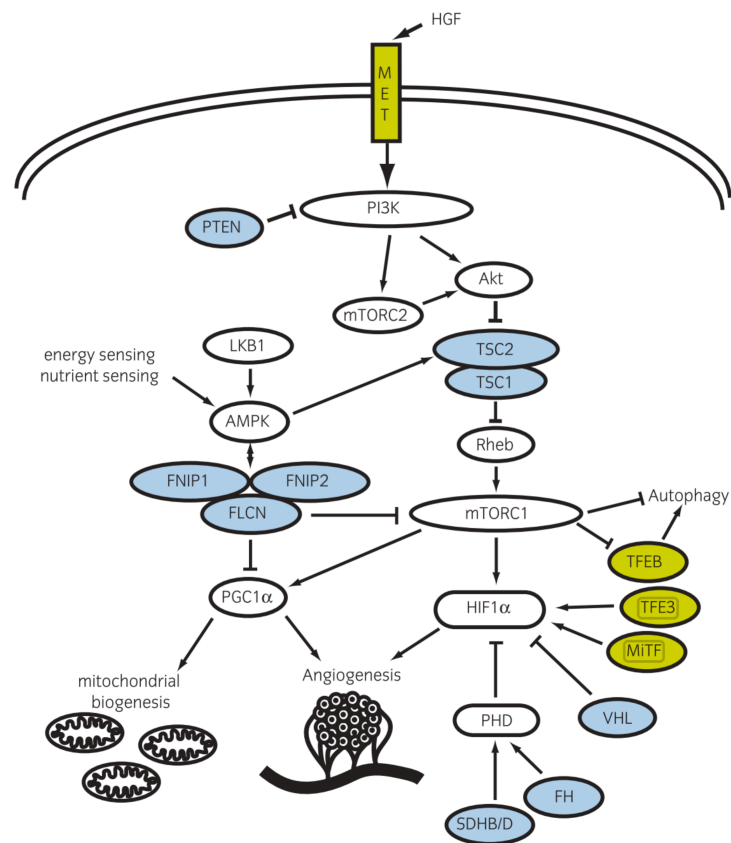
Figura 8. Relación de PTEN, TSC1 y TSC2 con la vía PI3K/AKT/mTOR¹⁹



1.2.2.3. Otras vías

- **Vía C-MET:** C-Met (7q31) se une al factor de crecimiento hepatocitario (HGF), activando la vía PI3K/AKT/mTOR y la vía de RAS/MEK/MAPK. Ambas promueven la supervivencia y proliferación celular²⁰.
- **Vía de la foliculina (FLCN):** la foliculina (17p11.2), junto a dos proteínas de interacción con la foliculina (FNIP 1 y FNIP2), interacciona con la AMP kinasa (AMPK), proteína que regula de forma negativa la vía mTOR. Mutaciones en FLCN o en FNIP1 y FNIP2 pueden dar lugar a la activación de mTOR y desencadenar la carcinogénesis²¹.
- **Factores de transcripción de la familia del factor de transcripción de mimicroftalmia (MiT):** TFE3 (Xp11.22), TFEB (6p21), TFEC (7q31.2) y MITF (3p13) son factores que desencadenan la activación de HIF-1 α . Translocaciones o mutaciones que activen dichos genes de forma continuada pueden dar lugar a un cáncer renal²².

Figura 9. Vías alternativas implicadas en el desarrollo de CCR (Vía c-Met, vía FLCN, Vía familia MITF)



1.2.3. ANGIOGÉNESIS Y CCR

En el carcinoma de células renales, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el principal responsable de inducir la angiogénesis, asegurando el aporte de nutrientes y oxígeno adecuados para el desarrollo y progresión tumoral.

VEGF (también llamado VEGF-A) es una citoquina que se engloba dentro de la superfamilia de los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), junto con VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PlGF)²³. Se sintetiza en respuesta a la molécula HIF-1 α y realiza su acción a través de receptores transmembrana tirosin-kinasa. Se conocen tres receptores de VEGF que median su acción angiogénica y linfangiogénica: VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Sus principales ligandos y funciones están resumidos en la tabla 2²⁴:

Tabla 2. Receptores de VEGF, principales funciones y ligandos

	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3
NOMBRE ALTERNATIVO	Flk-1	Flk-2 o KDR	FLT-4
LIGANDOS	VEGF-A, VEGF-B, PlGF	VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E	VEGF-C, VEGF-D
FUNCIONES	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculogénesis • Motilidad de monocitos y macrófagos • Regulación de angiogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculogénesis • Angiogénesis • Permeabilidad vascular • Motilidad y supervivencia de la célula endotelial 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfangiogénesis

El bloqueo de la angiogénesis mediante inhibidores de VEGF o sus receptores permite frenar el desarrollo tumoral en el CCR²⁵.

1.3. ETIOLOGÍA DEL CCR

Mutaciones en los genes implicados en las vías moleculares descritas pueden dar lugar a un cáncer renal. Adicionalmente, se han descrito otros factores de riesgo adquirido que pueden contribuir a su desarrollo.

1.3.1. CCR Hereditario

Entre un 2-5% de todos los CCR son hereditarios. Estos tumores se caracterizan por presentarse a edades más tempranas y ser con frecuencia bilaterales y multicéntricos²⁶. Presentan una herencia autosómica dominante y suelen asociarse a otras patologías, formando parte de un síndrome.

Los pacientes con CCR hereditario tienen una susceptibilidad genética para desarrollar un cáncer renal al heredar una mutación en alguno de los genes implicados en la biología molecular del CCR. Sin embargo, es preciso que se produzcan mutaciones adicionales para desencadenar la proliferación incontrolada de células renales y el desarrollo tumoral. A continuación se resumen los síndromes hereditarios más comunes conocidos hasta ahora (tabla 3)^{27, 28}.

Tabla 3. Enfermedades hereditarias con predisposición genética para el desarrollo de CCR

ENFERMEDAD	GEN MUTADO	CROMOSOMA	PROTEÍNA TRUNCADA	TIPO DE CCR
ENFERMEDAD VON HIPPLE LINDAU (VHL)	VHL	3p25.3	Componente del complejo E3 ubiquitina ligasa	Células claras
CARCINOMA RENAL FAMILIAR DE CÉLULAS CLARAS NO RELACIONADO CON VHL	FHIT	3p14	Diadenosin 5',5'''-P1,P3-trifosfato hidrolasa	Células claras
CARCINOMA RENAL PAPILAR HEREDITARIO (HPRC)	MET	7q31	Tirosina quinasa	Papilar (tipo 1)
SÍNDROME DE LEIOMIOMATOSIS HEREDITARIA Y CÁNCER RENAL FAMILIAR (HLRCC)	FH	1q42.3-q44	Fumarato hidratasa	Papilar (tipo 2)
SÍNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ (BHD)	FLCN	17q12-q11.2	Flagelina	Cromóforo Oncocitoma Células claras
COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA (TSC)	TSC1	9q34	Hamartina	Células claras
	TSC2	16p13.3	Tuberina	
SÍNDROME FAMILIAR DE HEMANGIOMAS RENALES ASOCIADOS A HIPERPARATIROIDISMO Y TUMOR DE MANDÍBULA (HPT-JT)	CD73 (HRPT2)	1q21-q32	Parafibromina (Proteína del complejo PAF)	Papilar Nefroblastoma
PARAGANGLIOMA FEOCROMOCITOMA ASOCIADO A SDH	SDHB	1p36	Succinato deshidrogenasa	Células claras
CARCINOMA TIROIDEO PAPILAR ASOCIADO CON CARCINOMA RENAL PAPILAR	desconocido	1q21	Desconocido	Papilar Células claras Oncocitomas
SÍNDROME DE COWDEN	PTEN	10q23.3	PTEN	Papilar Cromóforo (Células claras)

- **Enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL)**

Tiene una incidencia de 1/35.000 recién nacidos vivos y una penetrancia >90% a los 60 años²⁹. Entre el 25-45% de los pacientes desarrollan ccCCR (único tipo de tumor renal que desarrollan). Con frecuencia son tumores múltiples y bilaterales. Suelen asociar quistes renales benignos, con diversos grados de complejidad. Se presentan a una edad media de unos 39 años y tienen capacidad metastásica³⁰. Además del ccCCR asocian otras patologías:

- Hemangioblastomas retinianos y del SNC.
- Quistes renales y pancreáticos.
- Feocromocitomas.
- Tumores endocrinos.
- Tumores del saco endolinfático.
- Cistoadenomas epididimarios y del ligamento ancho

Existen varios tipos de Síndrome VHL en función de las patologías asociadas y el genotipo:

- **Tipo 1:** bajo riesgo de feocromocitoma. Suelen estar presentes el resto de patologías asociadas. Es el más frecuente, el 75% de familias presentan este subtipo.
- **Tipo 2:** alto riesgo de feocromocitoma. Se clasifican en:
 - **Tipo 2A:** bajo riesgo de ccCCR. Hemangioblastoma.
 - **Tipo 2B:** alto riesgo de ccCCR. Hemangioblastoma.
 - **Tipo 2C:** solo feocromocitoma.

- **Carcinoma renal papilar hereditario (HPRC)**

También conocido como HPRC tipo I, ya que sólo presentan CCR papilar del subtipo histológico I. Tiene una alta penetrancia, cerca del 90% de los pacientes desarrollan un CCR antes de los 80 años de edad. No asocian otro tipo de lesiones. Generalmente son tumores de bajo grado y con poca probabilidad de metastatizar²⁷.

- **Síndrome de Leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal familiar (HLRCC)**

También conocido como HPRC tipo 2. Es una variante de la leiomiomatosis cutánea y uterina (síndrome de Reed), en la que se asocia CCR del subtipo histológico papilar (tipo 2). La edad de presentación suele ser temprana, en torno a los 35-40 años y, a diferencia de la mayoría de CCR hereditarios, suelen ser solitarios y unilaterales. Son tumores agresivos, con alta capacidad metastásica, la

gran mayoría de los pacientes fallecen en el plazo de 5 años desde el diagnóstico de CCR³¹. Típicamente asocian:

- Leiomiomas cutáneos y uterinos.
- Leiomiosarcomas cutáneos y uterinos.
- **Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHDS)**

Casi un tercio de los pacientes con BHDS desarrollarán CCR, a una edad media en torno a los 50 años. Estos pacientes se caracterizan por presentar distintas variantes histológicas de CCR, siendo las más comunes el CCR cromóforo y el oncocitoma; en menor proporción, pueden presentar CCR de células claras y, muy raramente, la variante papilar. Cada paciente puede presentar varios subtipos histológicos distintos, y es frecuente encontrar focos de oncocitosis al realizar una nefrectomía²¹. Generalmente son lesiones de evolución lenta y, debido a la multicentricidad y la bilateralidad, se recomienda realizar cirugía conservadora de nefronas en la medida de lo posible. Las lesiones asociadas más características son:

- Fibrofoliculomas.
- Neumotórax.
- Quistes pulmonares.
- Poliposis colónica.
- Cáncer de colon.
- **Complejo esclerosis tuberosa (TSC)**

Es un trastorno genético neurocutáneo caracterizado por el desarrollo de hamartomas en múltiples órganos. La incidencia de TSC es de 1/6.000-1/10.000 personas al año. En aproximadamente el 80% de los casos el riñón se encuentra afecto, generalmente por quistes y/o angiomiolipomas, pero solo un 2-4% de los pacientes con TSC asocian CCR³². El 70% de los casos de TSC se deben a una mutación somática en la línea germinal (solo un 30% de los pacientes lo heredan genéticamente).

La incidencia de CCR en estos pacientes es muy similar a la población general, sin embargo, es característico que se presenten a edades muy tempranas (se han

descrito CCR en menores de 30 años). El subtipo histológico más frecuente es el de células claras, aunque también se han descrito CCR cromófbos, papilares y oncocitomas. La morbimortalidad de estos pacientes viene determinada principalmente por la afectación neurológica. Pueden asociar:

- Angiomiolipomas y quistes renales.
 - Angiofibromas faciales.
 - Fibromas cutáneos y subungueales.
 - Manchas café con leche.
 - Hipopigmentación.
 - Rabdomiomas cardíacos.
 - Linfangioleiomiomatosis.
 - Tuberomas en el SNC.
 - Retraso mental.
-
- **Síndrome familiar de hamartomas renales asociados a hiperparatiroidismo y tumor de mandíbula (HPT-JT)**

Enfermedad caracterizada por afectar principalmente a la glándula paratiroides, así como al tejido óseo mandibular. El 15% de los pacientes asocian afectación renal, incluyendo riñones poliquísticos, nefroblastoma, adenomas y CCR de tipo papilar²⁷. Afecciones incluidas en este síndrome son:

- Hiperparatiroidismo.
- Carcinoma de paratiroides.
- Osteofibromas mandibulares.
- Adenomas, leiomiomas y adenomiosis uterino.

1.3.2. Factores de riesgo adquiridos

- **Tabaco**

Es uno de los factores de riesgo de CCR más consistentemente establecido. Fumar incrementa un 38% la posibilidad de padecer un carcinoma renal, siendo el incremento de riesgo mayor en los varones fumadores (54%) que en las mujeres fumadoras (22%)³³. Este incremento es dosis dependiente. También se ha visto

incrementado el riesgo de padecer cáncer renal en fumadores pasivos, especialmente aquellos que conviven con fumadores³⁴.

Kroeger y col.³⁵ determinaron que los pacientes fumadores presentaban de forma estadísticamente significativa mayores comorbilidades pulmonares y cardiacas así como peor estado general. Además, los pacientes fumadores que desarrollaban CCR presentaban un riesgo aumentado de adenopatías de gran volumen y metástasis a distancia (especialmente pulmonares). Como consecuencia de todo ello, tanto la supervivencia global como la supervivencia cáncer específica estaba significativamente reducida en los pacientes fumadores.

- **Obesidad**

El tejido adiposo secreta adipocinas, moléculas implicadas en el balance energético, la angiogénesis y los procesos inflamatorios, que se han visto relacionadas con el desarrollo y la progresión del cáncer renal³⁶. Se ha demostrado que pacientes con índice de masa corporal (IMC) superior a 35 presentan un 71% más de riesgo de CCR respecto a los pacientes con IMC inferior o igual a 25³⁷.

- **Hipertensión arterial (HTA)**

La hipertensión arterial también se ha visto relacionada con el desarrollo de cáncer renal, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce. No se ha logrado sin embargo asociar el uso de fármacos antihipertensivos con una mayor incidencia de CCR³⁸.

- **Enfermedad renal quística adquirida**

Los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, especialmente aquellos en hemodiálisis, tienen un riesgo de padecer CCR de hasta 6 veces el de la población normal³⁹. Existe una relación directa entre el tiempo en hemodiálisis y el desarrollo de CCR, apareciendo típicamente a los 8-10 años del comienzo de la misma⁴⁰. Suelen ser carcinomas limitados al riñón, múltiples y bilaterales hasta en el 50% de los casos, con un predominio claro en varones⁴¹.

- **Factores de riesgo controvertidos**

Otros factores de riesgo que se han relacionado con el CCR son el alcohol, el uso crónico de altas dosis de analgésicos, la diabetes mellitus y las infecciones del tracto urinario, aunque hasta el momento no han sido ligados convincentemente con el desarrollo de CCR. Ocurre lo mismo en el caso de factores ocupacionales (asbesto, hidrocarburos aromáticos policíclicos, disolventes orgánicos, pinturas, gomas, etc.). El consumo de frutas y verduras podría ejercer un efecto protector para la aparición de carcinoma renal, pero los estudios también son inconsistentes⁴².

1.4. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

El cáncer renal se clasifica en función del tipo de célula que origina la neoplasia. Todos los subtipos de CCR se originan a partir de células epiteliales del túbulo renal. Este hallazgo fue descrito por primera vez en 1960 por Overling y col.⁴³. Desde entonces, la clasificación de los distintos tipos histológicos ha ido variando a medida que los conocimientos citogenéticos han progresado. La última edición de la clasificación del cáncer renal, publicada por la OMS en 2016¹ (tabla 4), actualiza la clasificación de la OMS de 2004⁴⁴, que divide los distintos subtipos de CCR en función de su patología, epidemiología y genética. Se recogen un total de 16 variedades de CCR, si bien las 5 variedades más frecuentes constituyen cerca del 99% de los casos (tabla 5).

Tabla 4. Clasificación de los distintos tipos de cáncer renal según la OMS en 2016¹

TUMORES RENALES		TUMORES MESENQUIMALES EN LA EDAD ADULTA	
CCR de células claras		Leiomioma	
CCR papilar		Angiosarcoma	
CCR cromóforo		Rabdomiosarcoma	
CCR de los conductos colectores		Osteosarcoma	
Carcinoma renal medular		Sarcoma sinovial	
CCR multiquístico de bajo potencial maligno		Sarcoma de Edwing	
CCR asociado a leiomiomatosis hereditaria		Angiomiolipoma	
CCR asociado a la translocación de la familia de MiT		Angiomiolipoma epiteloide	
CCR asociado a deficiencia de SDH		Leiomioma	
CCR mucinoso tubular y de células fusiformes		Hemangioma	
CCR tubuloquístico		Linfangioma	
CCR asociado a la Enfermedad Quística Adquirida		Hemangioblastoma	
RCC papilar de células claras		Tumor celular yuxttaglomerular	
CCR inclasificable		Tumor celular intersticial renomedular	
Adenoma papilar		Schwnoma	
Oncocitoma		Tumor fibroso solitario	
TUMORES METANÉFRICOS		TUMORES FAMILIARES MIXTOS ESTROMALES Y MESENQUIMALES	
Adenoma metanéfrico		Nefroma quístico	
Fibroadenoma metanéfrico		Tumor extromal y epitelial mixto	
Tumor metanéfrico estromal		TUMORES NEUROENDOCRINOS	
TUMORES NEFROBLÁSTICOS Y QUÍSTICOS DE LA INFANCIA		Tumor neuroendocrino bien diferenciado	
Restos nefrogénicos		Carcinoma neuroendocrino de células grandes	
Nefroblastoma		Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	
Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado		Feocromocitoma	
Nefroma quístico pediátrico		MISCELÁNEA	
TUMORES MESENQUIMALES EN LA INFANCIA		Neoplasia renal hematopoyética	
Sarcoma de células claras		Tumores germinales	
Tumor Rabdoide		TUMORES METASTÁSICOS	
Nefroma mesoblástico congénito			
Tumor renal osificante de la infancia			

Tabla 5. Variedades más frecuentes de CCR

Origen		Tipo de CCR	Frecuencia
Túbulo proximal		Células claras	70-75%
		Papilar	10-16%
Ductos colectores	Corteza	Cromóforo	5-7%
	Médula	Conductos de Bellini	<1%
		Carcinoma medular	<1%

1.4.1. Carcinoma de células claras

Es el más frecuente de todos los subtipos de CCR, suponiendo un 70-75% de todos los casos. Se origina a partir de células epiteliales del túbulo proximal, y se caracteriza por células con citoplasma claro, rodeadas por una delicada red vascular.

- **Características macroscópicas**

Son tumores globulares, de bordes lobulados y consistencia blanda, situados en la corteza renal. Generalmente son únicos y solitarios, aunque en un 15% de los casos pueden existir nódulos satélites del tumor principal. El tamaño es variable, desde pequeñas masas de apenas 2-3 cm hasta alcanzar, o incluso superar, los 25 cm de diámetro. Son tumores pseudoencapsulados, por lo que la delimitación entre el tejido tumoral y el sano es nítida.

Al corte presentan una coloración dorada amarillenta, debido al alto contenido en lípidos. Es frecuente encontrar áreas quísticas, hemorrágicas y de necrosis. En un 10-15% de los casos se encuentran calcificaciones y focos de osificación, generalmente asociadas a áreas de necrosis. Además, un 5% presentan zonas de diferenciación sarcomatoide, con patrón fusocelular y consistencia carnosa.

- **Características microscópicas**

La apariencia histológica es variable, los patrones más comunes son el sólido, el alveolar y el acinar. Las células tumorales presentan un alto contenido en lípidos y glucógeno (que se disuelven al procesar la muestra) dejando un gran citoplasma claro. Además, pueden asociar un pequeño porcentaje de células eosinófilas de aspecto granular debido al alto contenido en mitocondrias. Estas células suelen encontrarse con más frecuencia en tumores de alto grado y en zonas de necrosis o hemorragia. Es característico un estroma con una fina red capilar, en el que pueden encontrarse agregados de macrófagos cargados de lípidos o hemosiderina. Es infrecuente, sin embargo, encontrar linfocitos o neutrófilos.

1.4.2. Carcinoma papilar

Es el segundo en frecuencia, un 10-15% de todos los casos de CCR. Deriva igualmente de células de los túbulos proximales, y se caracteriza por presentar una arquitectura papilar o tubulopapilar.

- **Características macroscópicas**

Macroscópicamente son tumores sonrosados bien delimitados, pseudoencapsulados y de consistencia blanda, situados en la corteza renal. Frecuentemente presentan áreas de degeneración quística, necrótica y/o hemorrágica. La bilateralidad y la multicentricidad es más común que en el resto de subtipos histológicos de CCR. A menudo asocian pequeñas tumoraciones satélites, que se consideran microadenomas papilares cuando no son malignos. También presentan diferenciación sarcomatoide en aproximadamente un 5% de los casos.

- **Características microscópicas**

Definidos por una arquitectura papilar o tubulopapilar, las células epiteliales neoplásicas se disponen alrededor de un eje fibrovascular. El tejido conectivo de este eje puede contener acúmulos de macrófagos con cristales de colesterol. La hemosiderina puede encontrarse, no solo en el interior de los macrófagos, sino en el tejido estromal o en el propio citoplasma de las células papilares. La variante sólida del CCR papilar conforma estructuras que se asemejan a los glomérulos.

Clásicamente se han descrito dos tipos de CCR papilar:

- **Tipo 1:** conformado por papilas revestidas por pequeñas células basófilas, con escaso citoplasma, que se disponen en una capa simple sobre la membrana basal. Suelen ser tumores de bajo grado, poco agresivos.
- **Tipo 2:** constituido por células más grandes, eosinófilas con mayor grado nuclear y pseudoestratificación. Son tumores más agresivos, con peor pronóstico.

Actualmente existe discusión acerca de si el tipo 2 es una entidad única o un grupo heterogéneo de tumores papilares con distintas características genéticas. En

cualquier caso, tanto el Consenso de 2012 de la Sociedad Internacional de Patología Urológica de Vancouver como la última clasificación de la OMS de 2016 aceptan esta clasificación, en espera de nuevos estudios.

1.4.3. Carcinoma cromóforo

Es el tercero en frecuencia, representa el 5% de los carcinomas renales. Se cree que se origina a partir de las células intercalares de tipo B de los conductos colectores encargadas de captar hidrogeniones (H^+) de la luz tubular y secretar bicarbonato (HCO_3^-).

- **Características macroscópicas**

Son tumores de color pardo o tostado, que al formalizarse adquieren un color gris claro. Son de consistencia firme y con bordes ligeramente lobulados.

- **Características microscópicas**

El patrón de crecimiento es predominantemente sólido y en ocasiones glandular. Están conformados por grandes células poligonales, con citoplasma pálido, ligeramente reticulado y membrana prominente. Al contrario que el CCR de células claras el estroma presenta una trama vascular de paredes gruesas y con hialinización excéntrica. Es característica la tinción citoplasmática difusa de estas células con la tinción de hierro coloidal (tinción de Hale)⁴⁵. Existen dos variantes:

- **Variante clásica:** junto a las células anteriormente descritas, aparecen entremezcladas células pequeñas con citoplasma eosinófilo y granular (debido a la mayor cantidad de mitocondrias).
- **Variante eosinofílica:** subtipo histológico constituido únicamente por células de pequeño tamaño con citoplasma intensamente eosinofílico.

1.4.4. Carcinoma de los conductos colectores de Bellini

Es un tipo de carcinoma renal poco frecuente (<1%) y, como su nombre indica, procede de las células de los conductos colectores de Bellini. Se asocia a un mal

pronóstico y casi dos tercios de los pacientes mueren a causa del tumor a los dos años del diagnóstico.

- **Características macroscópicas**

Suelen ser únicos, de consistencia firme, contornos irregulares y color blanquecino-grisáceo. El tamaño es variable al igual que en el CCR de células claras, oscilan entre los 2 y los 12 cm de diámetro aproximadamente. Se localizan en la médula renal, con tendencia a infiltrar el tejido adiposo perirrenal y el seno renal. Pueden presentar áreas de necrosis y nódulos satélites.

- **Características microscópicas**

Presentan un patrón de crecimiento tubular o tubulopapilar, con glándulas irregulares y angulosas que infiltran el parénquima renal. Pueden solaparse formaciones sólidas, quísticas o cordonales. El patrón sarcomatoide está presente hasta en un 30% de los casos. En el estroma se aprecia reacción desmoplásica. Las células son de alto grado nuclear (Fuhrman 3-4), con citoplasma eosinófilo y patrón de crecimiento en forma de clavo. Puede encontrarse mucina tanto en la luz de los túbulos como dentro del citoplasma, lo que se puede corroborar mediante tinción de azul alcian o PAS dentro del citoplasma. Por el contrario, es raro encontrar glucógeno en este subtipo de CCR.

Debido a que es un tumor de baja frecuencia, cuyas características se solapan con otros subtipos de CCR, se han establecido una serie de criterios diagnósticos que deben cumplirse para definir este subtipo de CCR⁴⁶:

1. La lesión debe afectar, al menos parcialmente, a la médula renal.
2. El patrón de crecimiento debe ser infiltrativo.
3. Debe tener un patrón arquitectural predominantemente tubular.
4. Debe presentar una reacción desmoplástica en el estroma.
5. El grado citológico debe ser alto.
6. No deben coexistir otros subtipos de CCR o carcinoma urotelial.

1.4.5. Carcinoma medular renal

Tumor raro de rápido crecimiento típico de personas jóvenes, entre los 20 y los 40 años, con predominio en varones. Está asociado a la anemia de células falciformes y a otras hemoglobinopatías. Aquellos tumores que morfológicamente e inmunofenotípicamente se parezcan pero no se asocien a una hemoglobinopatía se incluirán en el subtipo de carcinoma renal indiferenciado⁴⁶. Se considera a este subtipo como una variante muy agresiva del carcinoma de los conductos colectores de Bellini, con histología e inmunofenotipo similares. La esperanza de vida media de estos pacientes es de apenas 15 semanas tras la cirugía.

- **Características macroscópicas**

Son tumores localizados en la médula renal, pobremente circunscritos, con amplias áreas hemorrágicas y de necrosis. El tamaño es variable, entre los 4 y los 12 cm de diámetro aproximadamente.

- **Características microscópicas**

Son lesiones pobremente diferenciadas sin una arquitectura claramente definida. Se muestran como sábanas de células, con patrón de crecimiento reticular y áreas de morfología quística adenoidea compactas.

Las células son eosinófilas, con núcleo claro y nucleolo prominente. Pueden ser de naturaleza escamosa o rabdoide. Es frecuente encontrar gotas de mucina citoplasmática. El estroma suele ser colagenoso o edematoso, ocupando gran parte de la masa tumoral. En él es frecuente encontrar neutrófilos y eritrocitos falciformes entremezclados con las células neoplásicas. Además es frecuente encontrar un infiltrado linfocitario en la periferia del tumor.

El inmunofenotipo de estos tipos de CCR se encuentra resumido a continuación (tabla 6)^{47, 48, 49}:

Tabla 6. Inmunofenotipo de los CCR más frecuentes

	Células claras	Papilar		Cromóforo	Conductos colectores	Medular
		Tipo 1	Tipo 2			
AE1-AE3	+	+		ND	ND	+
AMACR	-	+		-	-	ND
Cam5.2	+	+		ND	ND	+
CD10	+	+		-	-	ND
CD20	ND	-	+	-	ND	ND
CD117	-	-		+	-	ND
CK7	-	+	-	+	ND	+
EMA	+	+		+	+/-	+/-
Marcador RCC	+	+		-	-	-
PAX8	+	+		+	+/-	+/-
Vimentina	+	+		-	+/-	+

1.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cáncer renal suele tener un curso indolente, hasta en el 50% de los casos se diagnostica de forma incidental, mediante técnicas de imagen no invasivas, en el contexto de síntomas abdominales inespecíficos o del estudio de otras patologías abdominales. Hoy en día solo el 10% de los pacientes presentan la tríada clásica de síntomas del cáncer renal: dolor en flanco, masa abdominal palpable y hematuria macroscópica. De forma aislada el síntoma más común es la hematuria (40-60%). En general la presencia de síntomas en el CCR suele estar asociada a tumores más agresivos y enfermedad más avanzada, con peor pronóstico⁵⁰.

Los síndromes paraneoplásicos se deben tanto a cambios en la regulación del sistema inmune, que estimulan a la producción de prostaglandinas, interferón o citoquinas (TNF- β , IL-1 e IL-6), como a la producción de sustancias biológicamente activas, como la eritropoyetina, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), gonadotropinas, proteínas *ACTH like*, renina, glucagón o insulina, que son secretadas por el organismo o incluso producidas de forma aberrante por el propio tumor. Aproximadamente un 20% de los pacientes con CCR presentan síntomas paraneoplásicos de inicio y entre un 10% y un 40% adicional los presentará durante el curso de la enfermedad⁵¹. Las manifestaciones paraneoplásicas más comunes en el CCR son⁵²:

- **Anemia:** en el 20-50% de los pacientes. Es de curso crónico, puede ser microcítica o normocítica.
- **Fiebre:** presente en aproximadamente el 20% de los pacientes y suele ser uno de los primeros síntomas. En muchas ocasiones viene acompañada de anorexia, sudores, fatiga y/o pérdida de peso.
- **Caquexia:** definida como hipoalbuminemia, anorexia, malestar general y pérdida de peso. Se asocia con peor pronóstico de la enfermedad.
- **Trombocitosis:** es infrecuente. Suele presentarse asociada a metástasis pulmonares. También está asociada a peor pronóstico.
- **Hipertensión arterial:** puede deberse a un incremento en la producción de renina, o a la compresión de la arteria renal debido al crecimiento tumoral. Está presente en el 15-35% de los pacientes y casi siempre asociada a otros síndromes paraneoplásicos.
- **Eritrocitosis:** se debe a la producción de eritropoyetina (EPO) por el propio tumor. Es una manifestación rara (1-9%). Generalmente se normaliza tras la nefrectomía en la enfermedad localizada.
- **Disfunción hepática:** cuando sucede en ausencia de metástasis hepáticas se denomina Síndrome de Stauffer. Se da en el 3-20% de los casos. Clínicamente puede manifestarse con fiebre, hepatoesplenomegalia y pérdida de peso. Analíticamente existe elevación de enzimas hepáticas, de fosfatasa alcalina y de protrombina.
- **Hipercalcemia:** puede producirse por una secreción de la PTHrP, que actúa como la hormona paratiroidea, o por un incremento de las prostaglandinas, que inducen la resorción ósea. Existe una tercera causa de hipercalcemia, no paraneoplásica, la producida por las metástasis óseas osteolíticas.

1.6. DIAGNÓSTICO

1.6.1. Exploración física

Además de cualquiera de los signos y síntomas descritos previamente, la presencia de masa abdominal palpable en flanco o la presencia de varicocele derecho son característicos del cáncer renal. Ante una sospecha clínica de cáncer renal debe completarse el estudio con técnicas de imagen, generalmente mediante ecografía como prueba inicial.

1.6.2. Pruebas de laboratorio

Los parámetros de laboratorio comúnmente solicitados son⁵⁰:

- Bioquímica básica.
- Hemograma.
- Coagulación.
- Función renal (urea, creatinina, filtrado glomerular).
- Función hepática (incluyendo fosfatasa alcalina y enzimas hepáticos).
- Lactato deshidrogenasa (LDH).
- Calcio sérico corregido.

1.6.3. Pruebas de imagen

En el 50% de los casos el diagnóstico de CCR se realiza de forma incidental, al llevar a cabo una prueba de imagen por otra causa. A continuación se enumeran las técnicas de imagen más comúnmente empleadas ante la sospecha de CCR y su utilidad en el diagnóstico⁵³:

- **Ecografía**

Es la prueba de imagen más habitualmente empleada como primera aproximación diagnóstica del carcinoma renal. Las principales ventajas de la ecografía son el fácil acceso y bajo coste de la técnica, así como el hecho de obviar las radiaciones ionizantes y el uso de contrastes intravenosos. Es una técnica muy útil para distinguir masas quísticas de masas sólidas. Imágenes quísticas con

septos, tabiques gruesos, vascularización, calcificaciones o realce intramural son sugestivos de malignidad. En caso de quiste complejo se recomienda completar el estudio mediante TAC.

La principal limitación de esta técnica es el diagnóstico de nódulos <3 cm, que solo son detectados en el 70-80% de los casos. Esto es debido a que las masas renales sólidas malignas suelen ser ligeramente hipoecoicas respecto al parénquima renal (aunque también pueden ser iso o hiperecoicas) y, por tanto, puede ser difícil detectar aquellas lesiones de pequeño tamaño que no distorsionen el parénquima renal o protruyan hacia el seno.

- **Tomografía Axial Computarizada (TAC)**

Es la técnica de elección en el diagnóstico de CCR. Ante el hallazgo de una masa sólida en ecografía, está indicada la realización de TAC abdominopélvico con contraste intravenoso. Actualmente el TAC multicorte permite obtener imágenes en aproximadamente un minuto, con espacio entre cortes que pueden llegar a ser de 1 mm. Asimismo es posible realizar reconstrucciones en 3D, muy útiles para valorar la vascularización renal y tumoral.

Para el adecuado estudio de las masas renales mediante TAC es preciso realizar un estudio en cuatro fases:

1. **Fase basal:** antes de la inyección del contraste intravenoso. Permite valorar lesiones cálcicas y determinar el coeficiente de atenuación basal, medido en unidades Hounsfield (UH).
2. **Fase corticomedular:** 35-60 segundos tras la administración de contraste intravenoso. Permite visualizar la vascularización arterial del riñón, la corteza renal, así como la posibilidad de metástasis hipervascularizadas.
3. **Fase nefrográfica:** 90-120 segundos tras la administración de contraste intravenoso. Es la fase más importante para el diagnóstico de CCR. Permite detectar masas pequeñas. Se valora el realce parenquimatoso, incluida la masa renal. El realce (medido como incremento de UH) es la característica

más importante para valorar la malignidad de una lesión. Es característico del CCR de células claras mostrar un realce heterogéneo, generalmente con áreas quísticas y/o de necrosis en su interior. El resto de variantes suele presentar un realce más homogéneo y menos intenso, lo que hace más difícil su determinación.

4. **Fase excretora:** ≥ 180 segundos tras la administración de contraste intravenoso. En esta fase el contraste se encuentra en la vía urinaria, lo que permite valorar la relación de la masa con la vía excretora. No es estrictamente necesaria, si bien aporta información muy útil.

En cuanto a la valoración mediante TAC de las lesiones quísticas, la Clasificación Bosniak permite determinar la probabilidad de malignidad de dicha lesión en base a la presencia de calcificaciones, la presencia y el grosor de los septos y el realce mural o de los septos. Fue ideada para TAC, pero actualmente se acepta su adaptación a la ecografía potenciada con contraste o a la resonancia magnética, aunque en ambos casos existe riesgo de supraestadaje ^{54, 55}.

El TAC es imprescindible, no solo para el diagnóstico de CCR, sino también para el estadiaje del mismo y para la planificación de la cirugía. Aporta información relativa a:

- La función y morfología del riñón afecto y el contralateral.
 - La extensión local del tumor (afectación vascular, de vía urinaria, de estructuras adyacentes como la glándula suprarrenal, etc.).
 - Afectación ganglionar.
 - Metástasis a distancia.
- **Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

Tiene una sensibilidad similar al TAC en la detección de masas renales. La principal ventaja es la ausencia de radiación ionizante. El contraste utilizado es el gadolinio, por lo que es muy útil en pacientes en los que no se puedan utilizar contrastes yodados (en pacientes alérgicos o con insuficiencia renal). Es más sensible que el TAC para determinar la presencia de trombo vascular en vena renal,

cava inferior y aurícula derecha. En contraposición, es una técnica menos accesible que el TAC y de más larga duración (aproximadamente 30 minutos), en los que el paciente tiene que colaborar manteniendo la respiración a intervalos. Es, por tanto, una técnica alternativa al TAC que se reserva para los siguientes casos:

- Evitar el uso de radiaciones ionizantes.
- Pacientes alérgicos al contraste iodado.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Afectación vascular tumoral.
- Si existen dudas diagnósticas en el TAC.

- **Otras pruebas de imagen**

Si existen dudas acerca de la función renal residual tras la nefrectomía puede estar indicado un **renograma isotópico**, para optimizar la decisión terapéutica (valorar la posibilidad de cirugía conservadora o la necesidad de diálisis posterior).

En casos seleccionados con sintomatología específica puede estar indicado el uso de pruebas complementarias, que no son necesarias de forma rutinaria. Si hay sospecha de afectación neurológica está indicado el **TAC cerebral** y, en caso de dolor óseo o elevación de fosfatasa alcalina en la bioquímica, es preciso la realización de pruebas de imagen, como la **gammagrafía ósea**, para descartar afectación ósea.

1.6.4. Biopsia renal

La realización de una biopsia renal previa a la cirugía es innecesaria para confirmar un diagnóstico de tumor renal maligno si ya se ha realizado por TAC o RM. Sin embargo la biopsia renal tiene su utilidad en determinados casos⁵⁰ para:

- Establecer el diagnóstico histológico de masas renales indeterminadas.
- Seleccionar pacientes con pequeñas masas renales y alto riesgo quirúrgico para vigilancia.
- Obtener diagnóstico histológico previo a una terapia ablativa.
- Optimizar el tratamiento farmacológico dirigido, en el caso de pacientes con enfermedad metastásica.

El riesgo de complicaciones es bajo, siendo el más frecuente el sangrado, aunque solo es clínicamente relevante en un 1,5% de los casos⁵⁶. Son contados los casos de siembra tumoral tras la biopsia, aunque están descritos. Hoy en día el mayor hándicap es el porcentaje de biopsias inconcluyentes, entre un 3 y un 30%⁵⁷. En estos casos puede estar indicada la rebiopsia.

1.7. TRATAMIENTO

1.7.1. Enfermedad localizada

- **Tratamiento quirúrgico**

La nefrectomía radical ha sido clásicamente el *gold standard* para el tratamiento del CCR localizado. Estudios recientes han demostrado que en tumores ≤ 4 cm (T1a) la nefrectomía parcial conlleva menor mortalidad que la cirugía radical, por lo que actualmente se considera el tratamiento de elección en estos casos, siempre que sea técnicamente viable⁵⁸. También es recomendable, siempre que sea factible, realizar nefrectomía parcial en tumores de 4-7cm (T1b).

La cirugía laparoscópica presenta menor morbilidad que la cirugía abierta, por lo que es preferible en pacientes que vayan a ser sometidos a nefrectomía radical. No obstante, la cirugía laparoscópica nunca debe anteponerse a una cirugía parcial abierta, con preservación de nefronas⁵⁰.

La nefrectomía radical debe incluir el riñón y la grasa perirrenal. La suprarrenalectomía sistemática no ha demostrado aumentar la supervivencia, por lo que sólo está indicada en caso de alto riesgo de afectación, como son tumores de gran tamaño (>7 cm) o que afecten al polo superior del riñón⁵⁹. Tampoco existe evidencia suficiente acerca del beneficio de una linfadenectomía ampliada de forma rutinaria, ni siquiera en pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3-T4N0M0)⁶⁰. Por ello, solo está indicada en casos de sospecha de afectación ganglionar, ya sea radiológica o intraoperatoria.

- **Tratamientos ablativos**

La cirugía ha mostrado tener mejores tasas de supervivencia cáncer específica que el resto de los tratamientos⁵⁰, por lo que las terapias focales, como la radiofrecuencia, la crioablación, la ablación con microondas, la ablación con láser o los ultrasonidos de alta intensidad, son técnicas que pueden tener un papel en pequeñas masas corticales, en pacientes ancianos, en pacientes con predisposición genética a la aparición de tumores renales múltiples, así como en tumores de pacientes monorrenos o en tumores bilaterales no candidatos a tratamiento quirúrgico o si se precisa cirugía conservadora.

- **Vigilancia activa**

La vigilancia se ha planteado para masas renales pequeñas (MRP), menores de 4 cm (T1a), debido a que el 20-30% de las mismas son benignas. Adicionalmente, el 70-80% de las MRP que son malignas son de bajo grado (Fuhrman I-II) y de lento crecimiento (2-3 mm/año).

Se ha argumentado en contra de la vigilancia que el 75% de las MRP crecen, teniendo que ser finalmente intervenidas (el 40% en menos de dos años); que, aunque en raras ocasiones, pueden progresar y ocasionar la muerte; que no existe ningún factor de predicción clínico que permita identificar que MRP tienen riesgo de progresión, y que los estudios de vigilancia activa son inadecuados, con pequeñas muestras, seguimientos cortos e inadecuada corroboración histológica.

Por todo ello, la vigilancia activa solo estaría indicada actualmente en pacientes ancianos, pluripatológicos, con una esperanza de vida limitada que presenten MRP diagnosticadas de forma incidental, reservando la cirugía diferida para aquellos casos que presenten clínica o progresen⁵⁷.

1.7.2. Enfermedad metastásica

- **Tratamiento quirúrgico**

La nefrectomía citorreductora ha demostrado aumentar la supervivencia en aquellos pacientes que van a ser sometidos a tratamiento con interferón α (IFN α -2b)⁶¹. Sin embargo, desde la aparición de las nuevas terapias moleculares

dirigidas, no hay estudios de suficiente calidad que hayan confirmado el beneficio de la nefrectomía citorreductora. Actualmente solo está indicada en casos seleccionados, generalmente pacientes oligometastásicos y con buen estado general, en los que la cirugía difiera el inicio del tratamiento sistémico, o que puedan beneficiarse de una resección completa de las masas tumorales.

Respecto a la metastasectomía, está indicada en casos seleccionados en los que sea posible realizar una resección completa de las metástasis, ya que ha demostrado incrementar la supervivencia⁶².

- **Tratamientos sistémicos**

Durante muchos años el manejo del CCR avanzado ha supuesto un reto para la medicina por la ausencia de respuesta a los tratamientos clásicos. La expresión por parte de la célula tumoral de genes como el de multirresistencia a drogas 1 (MDR-1), que codifica para la proteína transportadora p-glicoproteína, lo convierten en un tumor **quimiorresistente**, con una respuesta a la quimioterapia inferior al 10%⁶³.

También se ha considerado un tumor **radiorresistente**, si bien con el desarrollo de la técnica, la radioterapia y radiocirugía estereotáxica pueden ser útiles en el caso de metástasis óseas y cerebrales respectivamente, aunque únicamente para paliar los síntomas producidos por las mismas⁵⁰.

La **inmunoterapia** con interferón α (IFN- α) e interleukina-2 (IL-2), ha mostrado tasas de respuesta completas y parciales en torno al 15-20%⁶⁴. El uso de IL-2 presenta más efectos adversos que el IFN- α , y la combinación de ambos no ha mostrado incremento de la supervivencia.

Los avances en el conocimiento en la biología molecular del CCR han permitido desarrollar nuevas **terapias moleculares**, que han logrado mejorar la supervivencia respecto a los tratamientos inmunoterápicos clásicos. En la tabla 7 se recogen los fármacos utilizados en el tratamiento sistémico del CCR avanzado y en la tabla 8 los principales estudios, así como el incremento de supervivencia asociado a dichos fármacos.

Tabla 7. Terapia molecular en el CCR

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	DIANA
AXITINIB	Oral	Inhibidor de tirosin kinasas	VEGFR(1-3), PDGFR, c-KIT
BEVACIZUMAB	Intravenoso	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado	VEGF-A
EVEROLIMUS	Oral	Inhibidor mTOR	mTOR
PAZOPANIB	Oral	Inhibidor multikinasa	VEGFR(1-3), PDGFR, c-KIT
SORAFENIB	Oral	Inhibidor multikinasa	VEGFR, PDGFR 2, MAP/MERK/ERK
SUNITINIB	Oral	Inhibidor de tirosin-kinasa selectivo	VEGFR, PDGFR,
TEMSIROLIMUS	Intravenoso	Inhibidor selectivo mTOR	mTOR

Tabla 8. Terapia molecular y supervivencia, principales estudios

FÁRMACO	COMPARADO CON	SLP* (meses)	HR**	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Sunitinib	IFN- α	11,0 vs. 5,0	0,42 [0,32-0,54]	P<0,001
Sorafenib	IFN- α	5,5 vs. 2,8	0,44 [0,35-0,55]	P<0,00001
Bevacizumab + IFN-α	IFN- α + placebo	10,2 vs. 5,4	0,63 [0,52-0,75]	P<0,001
	IFN- α	8,5 vs. 5,2	0,72 [0,61-0,83]	P<0,001
Temsirolimus	IFN- α	3,8 vs. 1,9	-	P<0,0001
	Sorafenib	4,3 vs. 3,9	0,87 [0,71-1,07]	P=0,19
Everolimus	placebo	4,0 vs. 1,9	0,30 [0,22-0,40]	P<0,0001
Pazopanib	placebo	11,0 vs. 2,8	0,40 [0,27-0,60]	P<0,0001
		7,4 vs. 4,2	0,54 [0,35-0,84]	P<0,0001
	sunitinib	8,4 vs. 9,5	-	-
Axitinib	sorafenib	10,1 vs. 6,5	0,77 [0,56-1,05]	P=0,038
		6,7 vs. 4,7	0,66 [0,54-0,81]	P<0,0001

* SLP= supervivencia libre de progresión

** HR= Hazard ratio (coeficiente de riesgo)

En función del tipo de CCR, el grupo de riesgo al que pertenecen los pacientes, y la eficacia y los efectos adversos que producen los fármacos, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recoge en la última guía del Cáncer Renal las recomendaciones sobre la secuencia de aplicación de las distintas terapias moleculares (tabla 9)⁵⁸.

Tabla 9. Secuenciación de las distintas terapias moleculares en el CCR

			CCR CÉLULAS CLARAS		CCR NO CÉLULAS CLARAS
			Nivel evidencia I	Nivel de evidencia II	
1ª LÍNEA	GRUPO DE RIESGO MSKCC	Favorable Intermedio	Bevacizumab+IFN Pazopanib Sunitinib	IL-2 (altas dosis) Sorafenib	Everolimus Sorafenib Sunitinib
		Pobre	Temsirolimus	Sorafenib Sunitinib	Temsirolimus
2ª LÍNEA	TRATAMIENTO PREVIO	Citoquinas	Axitinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib		
		Antiangiogénicos	Axitinib Everolimus	Sorafenib	

1.8. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CCR

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

La estratificación del riesgo es esencial, no solo para ofrecer a los pacientes una estimación de su pronóstico, sino también para seleccionar modalidades de tratamiento y determinar la posible inclusión de estos pacientes en los distintos ensayos clínicos, lo que permitiría optimizar las terapias. En el CCR se pueden dividir los distintos factores pronósticos en cuatro grupos:

1. Anatómicos
2. Histológicos
3. Clínicos
4. Moleculares

En base a estos factores pronósticos se han desarrollado una serie de modelos pronósticos (o nomogramas), con el fin de poder predecir con la mayor precisión

posible la evolución de la enfermedad en cada caso y facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica diaria⁶⁵.

1.8.1. Factores anatómicos

- **Clasificación TNM**

Los factores anatómicos vienen recogidos en la séptima y última clasificación TNM elaborada por el AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) (tablas 10 y 11). Tiene en cuenta:

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

Tabla 10. Clasificación TNM del CCR**T- 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****N0** Ausencia de metástasis ganglionares regionales**N1** Metástasis en ganglios linfáticos regionales**M- Metástasis a distancia****M0** Ausencia de metástasis a distancia**M1** Metástasis a distancia

Tabla 11. Agrupación en estadios TNM

Estadio	T	N	M	Supervivencia global a 5 años
Estadio I	T1	N0	M0	81 %
Estadio II	T2	N0	M0	74 %
Estadio III	T1-2	N1	M0	53 %
	T3	Cualquier N	M0	
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0	10%
	Cualquier T	Cualquier N	M1	

1.8.2. Factores histológicos

Como se ha descrito anteriormente, el avance en el conocimiento de las diversas vías moleculares implicadas en el desarrollo del cáncer renal ha permitido entender los distintos subtipos de CCR como entidades independientes, que se originan a partir de distintas mutaciones y generan tumores histológicamente diferenciados. Existe una serie de características histológicas que han demostrado tener impacto en la supervivencia del cáncer renal y, por tanto, son consideradas como factores pronósticos independientes.

- **Grado nuclear**

La clasificación de los tumores renales en función de su grado de diferenciación fue descrita por primera vez en 1932 por Hand y Broders⁶⁶. Esta clasificación incluía 4 tipos de grado nuclear en función del porcentaje de células diferenciadas presentes en el tumor. A lo largo de 50 años diversas clasificaciones fueron propuestas, hasta que en 1982 Fuhrman y col.⁶⁷ redefinieron la clasificación de los tumores renales en 4 grupos, en función del tamaño y la forma del núcleo, así como de la presencia o no de nucleolo (tabla 12). Desde entonces la clasificación de Fuhrman se ha empleado tanto en la práctica clínica diaria como en la mayoría de los estudios de supervivencia, y aún está recomendada en las guías como factor pronóstico^{50, 58}.

Tabla 12. Clasificación Fuhrman

	DIÁMETRO DEL NÚCLEO	FORMA DEL NÚCLEO	NUCLEOLO
Grado 1	Pequeño (10 µm)	Redondeado y uniforme	Ausente o apenas visible a x400 aumentos
Grado 2	Mayor (15 µm)	Contorno con irregularidades	visible a x400 aumentos
Grado 3	Aun mayor (20 µm)	Contorno claramente irregular	Prominentes a x100 aumentos
Grado 4	Igual que el grado 3, con nucleolos multilobulados abigarrados ± células fusiformes		

A pesar de la extensión de su uso, se han evidenciado discrepancias interobservador en la aplicación de esta clasificación, así como solapamiento en la supervivencia de los grupos intermedios (grados 2 y 3)⁶⁸. También se ha cuestionado su aplicabilidad a los CCR de tipo cromóforo^{69,70}. Por todo ello, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) en la Conferencia de Consenso de Vancouver en 2012 consensuó una serie de parámetros a la hora de emplear la clasificación Fuhrman:

- Debe reflejarse el grado nuclear más alto encontrado.
- La prominencia del nucleolo será el factor determinante para establecer el grado nuclear.
- Esta clasificación se aplicará tanto al CCR de células claras como al papilar.
- No se aplicará ninguna clasificación al CCR cromóforo (en espera de datos más concluyentes).

Adicionalmente, en esta misma reunión, la ISUP propuso una nueva clasificación (tabla 13), en base a la prominencia del nucleolo, ya que este es considerado el factor determinante para valorar el grado nuclear⁷¹.

Tabla 13. Clasificación ISUP del grado nuclear

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

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

- **Subtipo histológico**

Varios son los estudios que han relacionado los subtipos histológicos más frecuentes con la supervivencia. Keegan y col.⁷², en su serie de más de 17.000 pacientes, publicaron la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el subtipo histológico y el estadio tumoral avanzado (estadio III o IV). También determinaron la mortalidad cáncer específica de los distintos subtipos histológicos respecto al CCR de células claras (tabla 14).

Tabla 14. Subtipo histológico de CCR y probabilidad de diagnóstico en estadio avanzado

TIPO HISTOLÓGICO	DIAGNÓSTICO EN ESTADIO AVANZADO (ESTADIO III/IV)	SCE*
CCR cromóforo	16,9 %	0.44 (0.32-0.61)
CCR papilar	17,6 %	0.65 (0.54-0.78)
CCR células claras	28,0 %	Referente
CCR conductos colectores	55,7 %	4.49 (3.14-6.41)
Diferenciación sacromatoide	82,8 %	10.63 (9.26-12.22)

*SCE= supervivencia cáncer específica

- **Diferenciación sarcomatoide**

Se considera una variante del CCR de alto grado, con mayor grado de desdiferenciación, en el que las células adquieren un patrón fusiforme, similar al de los sarcomas. Cualquier subtipo de CCR puede presentar diferenciación

sarcomatoide. Según las series, está presente hasta en el 10% de los carcinomas renales y se asocia con mayor agresividad y peor pronóstico⁷³.

- **Otros**

- **Necrosis tumoral:** se ha asociado también con un peor pronóstico⁷⁴.
- **Invasión microvascular:** determinado por la presencia de células tumorales en la pared o la luz de pequeños capilares. La invasión microvascular se asocia a otros factores pronósticos como mayor TNM y grado nuclear. Un reciente meta-análisis confirma que también se asocia a mayor mortalidad cáncer específica⁷⁵.
- **Invasión del sistema colector:** en un reciente meta-análisis se ha relacionado con peor pronóstico⁷⁶.
- **Afectación de la cápsula renal:** la afectación capsular también se ha asociado con peor pronóstico en estadios precoces⁷⁷.

1.8.3. Factores clínicos

- **Estado general del paciente (Escala ECOG y de Karnofsky)**

Ambas son escalas que permiten valorar el estado clínico del paciente (tabla 15). Mayor puntuación en la escala ECOG se ha relacionado con peor pronóstico, tanto en la enfermedad localizada como en la metastásica.⁶⁵

Tabla 15. Diferencias en la escala ECOG y Karnofsky

ECOG PERFORMANCE STATUS		KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS	
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo las mismas actividades que antes de la enfermedad, sin restricción.	100	Normal, asintomático y sin evidencia de enfermedad.
		90	Capaz de llevar una actividad normal. Síntomas o signos mínimos de enfermedad.
1	Restricción para actividades físicas extenuantes, pero ambulante, capaz de llevar a cabo trabajos ligeros o sedentarios (p.e., trabajo doméstico o de oficina).	80	Actividad normal, aunque con esfuerzo. Algunos signos o síntomas de enfermedad.
		70	Capaz de ocuparse del cuidado personal pero incapaz de llevar una actividad normal o realizar trabajo activo.
2	Ambulante y capaz de cuidado personal. Incapaz de llevar a cabo cualquier labor de trabajo. En pie >50% del tiempo, durante el día.	60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz del cuidado personal la mayoría del tiempo.
		50	Requiere considerable asistencia y frecuente cuidado médico.
3	Capaz sólo de un cuidado personal limitado. Confinado a una silla o una cama >50% del tiempo, durante el día.	40	Discapacitado, requiere cuidados especiales y asistencia.
		30	Severamente discapacitado, la hospitalización está indicada, aunque la muerte no es inminente.
4	Completamente discapacitado. No es capaz del cuidado personal. Totalmente confinado a silla o cama.	20	Muy enfermo, son necesarios la hospitalización y soporte activo.
		10	Moribundo.
5	Muerto.	0	Muerto.

- **Síntomas paraneoplásicos**

Como se ha descrito previamente, la caquexia se ha asociado con peor pronóstico de la enfermedad⁵¹.

- **Alteraciones analíticas**

Se asocian con peor supervivencia las siguientes alteraciones analíticas^{78,79}:

- Trombocitosis
- Anemia
- Hipercalcemia
- Elevación de LDH
- Ratio neutrófilos/linfocitos

1.8.4. Factores moleculares

El estudio de la biología molecular del carcinoma renal ha permitido encontrar numerosas moléculas implicadas en el proceso de carcinogénesis. Algunas de estas moléculas (resumidas en la tabla 16) son dianas del tratamiento sistémico del carcinoma renal^{80,81}. Adicionalmente, se está estudiando si dichas moléculas podrían servir como factores pronósticos independientes del CCR. Entre ellos se encuentra la anhidrasa carbónica IX (CAIX), que por sus características de expresión resulta un potencial marcador pronóstico del CCR muy interesante.

Tabla 16. Principales marcadores moleculares del CCR

MARCADORES MOLECULARES DEL CCR	
APOPTOSIS	Bax, BCL2, survivina, cathepsina D, receptor IGF1, VEGFA
DEGENERACIÓN DE MATRIZ EXTRACELULAR	MMPs (2 y 9), laminina, colágeno IX, fibronectina, PLAUI y receptor de PLAUI,
REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR	EGFR, TIMPs (1 y 2), p21, p27, p53, PCNA, PTEN, STAT, ciclinas (A y D)
FACTORES INDUCIDOS POR HIPOXIA	CAIX, HIF1 α , VEGF, receptor de VEGF, IGF-1, VHL, mTOR
ADHESIÓN CELULAR	Cadherinas (E y 6), cateninas (α , β , γ), EMA, CAMs
REGULACIÓN DE RESPUESTA INMUNE	α -quimioquinas (CXCL 9 y 11, CXCR 3 y 4), β - quimioquinas (CCL 4 y 5), HLAG
PROLIFERACIÓN CELULAR	AgNOR, Ki67, PCNA,
MISCELÁNEA	ADFP, ECGF1, FHIT, IMP3, ferritina, NMP-22, TAT1, TPS, enolasa, CD10, CD154, vimentina, vinculina

1.8.5. Modelos pronósticos

Se han creado una serie de algoritmos pronósticos, que tienen en cuenta varios de los factores pronósticos descritos previamente, con el fin de intentar prever con mayor exactitud el pronóstico de los pacientes con CCR. A continuación, se enumeran algunos de los modelos pronósticos, ya validados, más comúnmente empleados en la práctica clínica diaria.

- **Clasificación SSiGN**

Modelo predictivo descrito por el grupo de la Clínica Mayo en 2002⁸². Utiliza los siguientes factores pronósticos para el algoritmo diagnóstico:

- Estadio TNM (clasificación de 2002).
- Tamaño tumoral.
- Grado nuclear.
- Necrosis.

En función de cada uno de ellos se da una puntuación (tabla 17). La suma total de puntos permite estimar la probabilidad de supervivencia de cada paciente con CCR (tabla 18). Este método ha sido validado de forma externa por un grupo Europeo en el carcinoma de células claras⁸³. Actualmente, la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) clasifica en tres grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo) la puntuación SSiGN de pacientes con CCR localizado, para predecir la supervivencia a 5 años en base a los datos publicados por Leibovich en 2003 (tabla 19)^{84,85}.

Tabla 17. Parámetros y puntuación SSiGN

PARÁMETROS			PUNTUACIÓN
TNM (2002)	T	T1	0
		T2	1
		T3	2
		T4	0
	N	N0	0
		N1	2
		N2	2
	M	0	0
		4	4
TAMAÑO TUMORAL	<5	0	
	≥5	2	
GRADO TUMORAL	1	0	
	2	0	
	3	1	
NECROSIS	4	3	
	Ausente	0	
	Presente	2	

Tabla 18. SSiGN score y supervivencia estimada

PUNTUACIÓN	SUPERVIVENCIA ESTIMADA A 5 AÑOS	
	Grupo de la Clínica Mayo	Grupo Europeo (validación)
0-1	99,4 %	97,3 %
2	94,8 %	
3	87,8 %	89,8 %
4	79,1 %	
5	65,4 %	74,1 %
6	54,0 %	
7	41,0 %	38,6 %
8	23,6 %	
9	19,6 %	19,2 %
≥10	7,4 %	

Tabla 19. Estratificación de Riesgo en CCR según la Guía clínica de la SEOM

RIESGO	PUNTUACIÓN SSIGN	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS
BAJO	0-2	97,1 %
INTERMEDIO	3-5	73,8 %
ALTO	≥6	31,2 %

- **Clasificación UISS (UCLA Integrated Staging System)**

La primera clasificación de la Universidad de California (UCLA), descrita en 2001⁸⁶, pretendía servir para estimar la supervivencia global a 2 y 5 años de pacientes con CCR en base a los siguientes parámetros:

- Estadio TNM (clasificación 1997).
- Grado Fuhrman.
- ECOG

Un año después, el mismo grupo publicó la segunda versión de la clasificación UISS centrándose en la supervivencia cáncer específica. En esta nueva clasificación se estratifican los pacientes en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) de forma distinta en función de si el CCR se encuentra localizado o existe afectación ganglionar y/o metastásica (tabla 20)⁸⁷.

Tabla 20. Clasificación UISS

GRUPO DE PACIENTES		FACTORES PRONÓSTICOS			SCP* A 5 AÑOS (%)
		ESTADIO T	GRADO NUCLEAR (FUHRMAN)	ECOG	
ENFERMEDAD LOCALIZADA (N0, M0)	BAJO	1	1-2	0	91.1
	INTERMEDIO	1	1-2	≥1	80.4
		2	3-4	Cualquiera	
			Cualquiera		
			1		
	3	2-4			
	ALTO RIESGO	3	2-4	≥1	54.7
4		Cualquiera	Cualquiera		
ENFERMEDAD DISEMINADA	BAJO	N1M0	Cualquiera	Cualquiera	32
		N2M0/M1	1-2	0	
	INTERMEDIO	N2M0/M1	1-2	≥1	19.5
			3	cualquiera	
			4	0	
	ALTO	N2M0/M1	4	≥1	0

*SCP= Supervivencia cáncer específica

La clasificación UISS es menos exacta que la clasificación SSIGN a la hora de predecir la supervivencia de los pacientes con CCR localizado, pero tiene la ventaja de que puede ser utilizada también en pacientes con CCR metastásico⁸⁸.

- **Modelo pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) en el CCR metastásico**

Este tercer modelo pronóstico, ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria, se basa en un estudio previo de 670 pacientes con CCR avanzado, publicado en el año 1999 por Motzer y col.⁸⁹, que tenía en cuenta los siguientes parámetros:

- Índice Karnofsky <80%.
- Incremento de LDH > 1,5 veces superior al límite normal.
- Hemoglobina por debajo del límite normal.
- Calcio sérico corregido por encima de 10 mg/dL.
- Ausencia de nefrectomía previa.

Tres años después, este mismo autor publicó los criterios pronósticos o **Criterios de Motzer**, para pacientes con CCR metastásico tratados con IFN- α ⁹⁰. La principal diferencia es que en este caso se incluía como quinto criterio el tiempo hasta el inicio de tratamiento con IFN- α (menor o mayor a un año) en lugar de la presencia o ausencia de nefrectomía previa. En base a los 5 criterios de Motzer los

pacientes se podían clasificar en tres grupos de riesgo (favorable, intermedio y pobre), con distinta supervivencia a 1 y 3 años (tabla 21).

Tabla 21. Estratificación de riesgo según los Criterios de Motzer de 2002

RIESGO	Nº FACTORES DE RIESGO	PORCENTAJE DE PACIENTES	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (meses)	PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA	
				A 1 año	A 3 años
Favorable	0	18 %	29,6	83 %	45 %
Intermedio	1-2	62 %	13,8	58 %	17 %
Pobre	3-5	20 %	4,9	20 %	2 %

En 2005 Mekhail TM y col.⁹¹ realizaron una validación del modelo pronóstico MSKCC, añadiendo dos nuevos factores pronósticos:

- El número de metástasis.
- El tratamiento previo con radioterapia.

Este modelo extendido, también conocido como **extensión CCF** (*Cleveland Clinic Foundation*) no incluía el estado general del paciente (Índice Karnofsky <80), por no resultar estadísticamente significativo en el análisis multivariante.

Con la llegada de las terapias moleculares fue preciso reajustar el modelo MSKCC. En 2009 Heng y col.⁹² actualizaron los criterios de Motzer, y la supervivencia a 2 años de pacientes con CCR metastásico tratados con anti-VEGF (tabla 22). Estos criterios incluyen todos los criterios de Motzer, excepto el recuento de LDH, así como dos factores adicionales: el recuento de plaquetas y el de neutrófilos. Actualmente se conocen como criterios modificados de Motzer o **Criterios de Heng**, y son los siguientes:

- Índice Karnofsky <80%.
- Hemoglobina por debajo del límite normal.
- Calcio sérico corregido por encima de 10 mg/dL.
- Tiempo hasta el tratamiento inferior a 1 año.
- Plaquetas por encima del límite normal.
- Neutrófilos por encima del límite normal.

Tabla 22. Supervivencia a 2 años en función de los Criterios de Heng

RIESGO	Nº FACTORES DE RIESGO	SUPERVIVENCIA A 2 años (%)
Favorable	0	75 %
Intermedio	1-2	53 %
Pobre	3-6	7 %

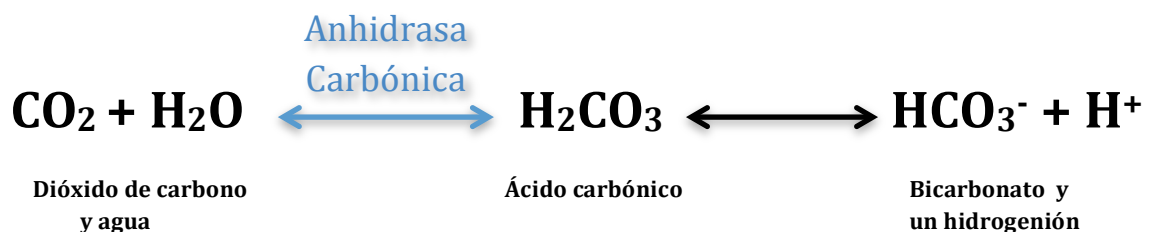
Tras la validación externa de estos nuevos criterios de Heng, los criterios de Motzer modificados (o criterios de Heng) también reciben el nombre de IMDC (*International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Prognostic Model*)⁹³.

2. ANHIDRASA CARBÓNICA

2.1. INTRODUCCIÓN

La anhidrasa carbónica (CA), también conocida como carbonato-deshidratasa (EC 4.2.1.1), es un enzima ubicua perteneciente a la familia de las metaloproteasas. Su función principal es acelerar de forma reversible la conversión de dióxido de carbono (CO₂) y agua (H₂O) en ácido carbónico (H₂CO₃). Este a su vez se convierte en bicarbonato (HCO₃⁻) y un hidrogenión (H⁺). (Figura 10).

Figura 10. Reacción catalizada por la anhidrasa carbónica



Esta reacción permite mantener un equilibrio entre el CO₂ y el HCO₃⁻. Ambas son moléculas imprescindibles para la vida, formando parte de la fisiología de todos los seres vivos en procesos tan importantes como la respiración celular, la fotosíntesis, la regulación del equilibrio ácido-base o el intercambio transmembrana de dióxido de carbono⁹⁴.

Existen seis familias de anhidrasas carbónicas (α -, β -, γ -, δ -, ζ - y η -CAs), la última recientemente descubierta por Del Prete y col.⁹⁵. Los distintos tipos de anhidrasa carbónica se encuentran ampliamente distribuidas por el árbol filogenético⁹⁶:

- **α -CA**: vertebrados, bacterias, algas, citoplasma de plantas verdes.
- **β -CA**: bacterias, algas, cloroplasto de mono y dicotiledóneas, y algas.
- **γ -CA**: bacterias, arqueobacterias y plantas.
- **δ -CA**: fitoplancton marino.
- **ζ -CA**: diatomeas marinas.
- **η -CA**: plasmodium.

2.2. ANHIDRASA CARBÓNICA EN HUMANOS

Se han descrito 14 isoenzimas de la anhidrasa carbónica en humanos, todas ellas pertenecientes a la familia de α -CA^{97,98} (tabla 23).

Tabla 23. Isozimas de anhidrasa carbónica en el ser humano

ISOZIMA	LOCALIZACIÓN	EXPRESIÓN EN TEJIDOS	FUNCIONES
CA I	Citosol	Eritrocito, tracto gastrointestinal.	Transporte de iones, transporte de CO_2 , antirreflujo.
CA II	Citosol	Cerebro, eritrocito, hueso (osteoclastos), ojo, pulmón, riñón, testículo, tracto gastrointestinal.	Resorción ósea, antirreflujo, producción humor acuoso, motilidad espermática, secreción fluido cerebroespinal, transporte de CO_2 .
CA III	Citosol	Adipocitos, músculo esquelético	Metabolismo de ácidos grasos, antioxidante
CA IV	Anclada a membrana	Capilares, cerebro, colon, corazón, músculo, páncreas, pulmón, riñón.	reabsorción de HCO_3^- , producción NH_4 , regulación pH, transporte de CO_2 , flujo sanguíneo cerebral.
CA V	A	Matriz mitocondrial	Hígado
	B	Matriz mitocondrial	Corazón, médula espinal, músculo esquelético, páncreas, riñón, tracto gastrointestinal.
CA VI	Secretada	Glándulas mamarias y salivares.	Regulación de pH, sentido del gusto, protección frente a carcinogénesis.
CA VII	Citosol	SNC	Producción líquido cerebroespinal.
CA VIII	Citosol	SNC	Sin función catalítica.
CA IX	Transmembrana	Tracto gastrointestinal, tumores.	Regulación de pH, adhesión celular, proliferación y diferenciación celular, transporte iónico. Aclimatación de la célula tumoral al microentorno hipóxico.
CA X	Citosol	SNC	Sin función catalítica.
CA XI	Citosol	SNC	Sin función catalítica.
CA XII	Transmembrana	Epitelio reproductivo, intestino, ojo, riñón, tumores.	Regulación de pH, producción de humor acuoso, absorción de HCO_3^- , secreción de H^+ .
CA XIII	Citosol	Cerebro, intestino, pulmón, riñón, tracto reproductivo.	Mantenimiento del equilibrio ácido base en riñón tracto gastrointestinal y tracto reproductivo, regulación de pH.
CA XIV	Transmembrana	Cerebro, hígado, riñón.	Absorción de HCO_3^- , modulación de la transmisión neuronal.

2.3. ANHIDRASA CARBÓNICA IX

Inicialmente conocida como proteína MN. Fue identificada en el año 1992 por el grupo de Pastoreková y col.⁹⁹, mediante un anticuerpo monoclonal (M75), como un antígeno de membrana en la línea celular humana HeLa (derivado de células de carcinoma de cérvix) . Este mismo grupo determinó que la proteína MN debía ser considerada como un antígeno de las células tumorales, al expresarse tanto en

cultivos de células tumorales HeLa como en células provenientes de muestras clínicas de carcinomas de cérvix, endometrio y ovario, además de no expresarse en fibroblastos ni células híbridas no tumorales¹⁰⁰.

En el año 1994 se caracterizó y clonó el DNA de la glicoproteína transmembrana MN, encontrando una secuencia central de aminoácidos homóloga a otras anhidrasas carbónicas, así como una región de unión a zinc¹⁰¹. Este estudio, junto con el publicado por Opavský y col.¹⁰² dos años más tarde, en el que se aisló y secuenció el gen de la anhidrasa carbónica IX, fueron determinantes para considerar, la entonces conocida como proteína MN, como la novena isozima de anhidrasa carbónica en humanos, que se expresa característicamente en células tumorales.

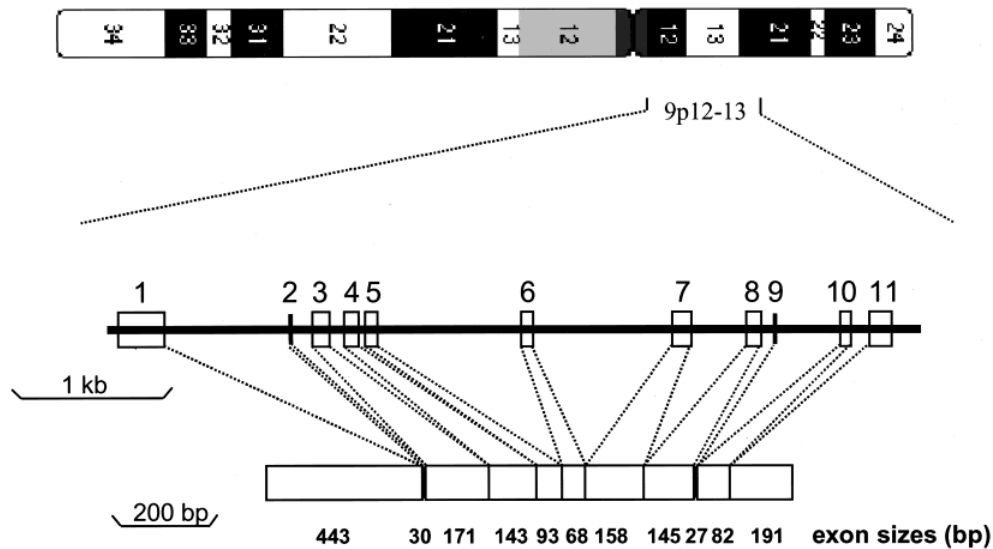
2.3.1. Estructura

- **Gen de CAIX**

El gen de CAIX, aislado y secuenciado en 1996¹⁰², se encuentra en el brazo corto del cromosoma 9 (9p12-13) (figura 11). La secuencia completa abarca 10,9 Kb, con un total de 10 intrones y 11 exones:

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

Figura 11. Gen de la Anhidrasa Carbónica IX



• Proteína CAIX

La CAIX es una proteína formada por 459 aminoácidos (aa), con un peso molecular de 58/54 KDa en su forma monomérica. Se compone de las siguientes regiones^{102, 103}:

- **Péptido señal N-Terminal** (aa 1-37), extracelular.
- **Ectodominio** (aa 38-414), también extracelular. Compuesto a su vez por dos dominios:
 - Dominio PG: con una estructura similar al de un proteinglicano(PG), no presente en otras isoformas de anhidrasa carbónica. Contiene la secuencia a la que se une el anticuerpo monoclonal M75, mediante el cual fue identificada esta proteína. Interviene en la adhesión de las células tumorales.
 - Catalítico: contiene el lugar de actividad enzimática, incluyendo tres histidinas que se combinan con zinc. Existe una cuarta histidina, fuera del lugar de actividad enzimática, que interviene en el intercambio de protones.

- **Región transmembrana** (aá 415-434).
- **Péptido C-terminal intracelular** (aá 435-459), intracitosólico. Necesario para la interacción intracelular.
- **Estructura tridimensional**

La estructura cristalina del dominio catalítico consiste en una estructura ovoidea con un núcleo de diez hojas β antiparalelas. Existen uniones intramoleculares mediante puentes disulfuro. El sitio de actividad catalítica está situado en una gran cavidad cónica, que se extiende desde la superficie hasta el centro de la proteína, en cuyo extremo inferior se sitúa el ión zinc (Zn^{+2})¹⁰⁴.

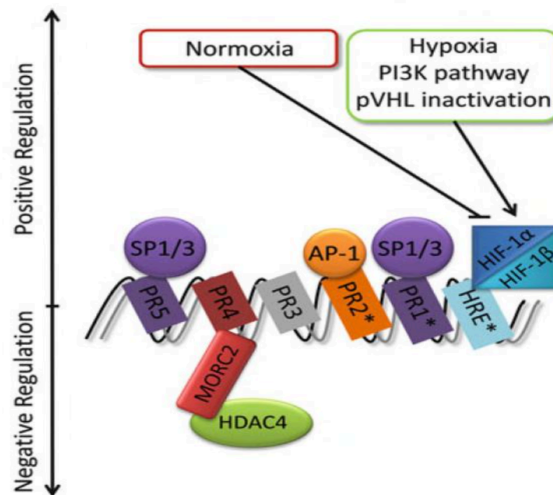
La anhidrasa carbónica IX está compuesta por dos dímeros idénticos, unidos mediante un puente disulfídico (Cys41). Dos puentes de hidrógeno (Ala 127, Arg 137) y numerosas interacciones de Van der Waals contribuyen a la estabilización dimerica¹⁰⁵. Esto permite dejar el centro catalítico expuesto a la región extracelular para, con ayuda de los dominios PG, interaccionar con el CO_2 del medio extracelular y regular el pH intracelular.

2.3.2. Regulación de la expresión de CAIX

La región promotora 5' de la CAIX, que carece de caja TATA, consta de aproximadamente 170 nucleótidos delante de la zona de inicio de transcripción. El núcleo promotor contiene 5 regiones protegidas (PR) para la unión de factores que inducen la transcripción de CAIX, como AP1, AP2, SP1 y ETS, o que inhiben su transcripción, como el complejo MORC2/HDAC4, que se unen a la región protegida número 4 (PR4).

Existe una sexta región relacionada con la hipoxia (HRE) a la cual se une HIF-1 α para inducir la expresión de CAIX (figura12)¹⁰⁶. De todas ellas únicamente la región PR1 y la región HRE (y, por tanto, HIF-1 α) son imprescindibles para iniciar la transcripción de CAIX¹⁰⁶.

Figura 12. Regulación de la transcripción de la CAIX



2.3.3. Expresión Tisular de CAIX

- **En tejido sano**

La anhidrasa carbónica IX se expresa característicamente en células tumorales, no obstante también se ha detectado de forma difusa en células normales de algunos tejidos, concretamente en la mucosa del estómago, el epitelio de la vesícula biliar y los conductos biliares, así como en células de la cripta del duodeno^{107, 108}. Ivanov y col.¹⁰⁹ detectaron adicionalmente la CAIX en los conductos deferentes, la *rete testis*, el epitelio celómico del ovario, la *rete ovarii*, las células basales del folículo piloso y en el plexo coroideo¹⁰⁸. Por otro lado, en los trabajos publicados no se ha evidenciado expresión de CAIX de forma sistemática en tejido renal sano.

- **En tejido tumoral**

Desde el descubrimiento de la anhidrasa carbónica IX como una proteína expresada en células tumorales, han sido numerosos los trabajos publicados en relación con la expresión de CAIX en los distintos tejidos tumorales. En 2014 Loung-Player y col.¹⁰⁸ revisaron la expresión de CAIX en 1.551 muestras de tejido, de las cuales 1.125 procedían de diversos tumores malignos que se han relacionado con CAIX. En la tabla 24 se resumen dichos resultados:

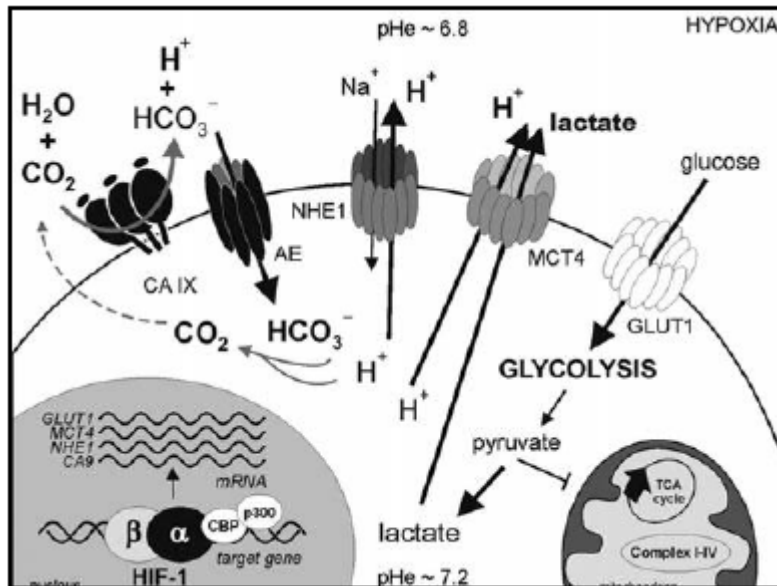
Tabla 24. Expresión de CAIX en distintos tumores

TIPO DE TUMOR	Nº CASOS TOTALES	CASOS POSITIVOS PARA CAIX (%)
Colangiocarcinoma intrahepático	29	90 %
CCR DE CÉLULAS CLARAS	37	90 %
Bajo grado	25	86 %
Alto grado	25	86 %
Adenocarcinoma endocervical	25	68 %
Adenocarcinoma pancreático	50	58 %
Carcinoma escamoso celular	49	57 %
Adenocarcinoma gástrico	21	57 %
Carcinoma endometrial FIGO II	59	54 %
Adenocarcinoma colónico	43	51 %
Carcinoma ovárico seropapilar	41	49 %
Carcinoma endometrial FIGO I	34	47 %
Adenocarcinoma pulmonar mixto	61	46 %
Adenocarcinoma de esófago	30	43 %
Carcinoma urotelial infiltrante	43	35 %
CCR PAPILAR	20	30 %
Carcinoma pulmonar neuroendocrino	42	29 %
Carcinoma uterino de células claras	13	23 %
Carcinoma hepatocelular	34	15 %
Carcinoma de mama ductal invasivo, G3	33	15 %
Carcinoma de ovario de células claras	14	14 %
Carcinoma pancreático neuroendocrino	17	12 %
Tumores testiculares/seminomas	115	7 %
Carcinoma de mama ductal invasivo, G2	47	4 %
Carcinoma tiroideo folicular	37	3 %
CCR CROMÓFOBO + ONCOCITOMA	30	0 %
Carcinoma de mama ductal, G1	27	0 %
Adenocarcinoma de próstata (bajo/intermedio)	97	0 %
Adenoma folicular tiroideo	51	0 %

2.3.4. Papel de CAIX en el cáncer renal

En el cáncer renal, la respuesta a la hipoxia, mediada por la proteína HIF-1 α , desencadena una serie de procesos orientados a la supervivencia y proliferación celular. Uno de ellos es la glucólisis, que tiene como objetivo incrementar el aporte de energía, necesario para las células neoplásicas. Como consecuencia de ello, se produce un exceso de lactato y protones dentro de la célula que acidifican el medio intracelular. Para contrarrestar esta acidificación se produce (también mediado por HIF-1 α) un aumento en la síntesis de CAIX, que se encarga de regular el pH intracelular extrayendo protones de la célula y acidificando por contrapartida la matriz extracelular (figura 13)¹⁰³.

Figura 13. Proceso de regulación de pH intracelular mediado por CAIX



2.4. CAIX COMO MARCADOR TUMORAL

2.4.1. Expresión de CAIX en tejido

- **Utilidad como marcador diagnóstico**

La anhidrasa carbónica IX fue detectada por primera vez en células HeLa, derivadas de cáncer de cérvix, es por ello que el primer estudio de CAIX como posible biomarcador fue realizado en este tipo de tumor en el año 1994. En este estudio se confirmó la expresión de CAIX en células tumorales (de neoplasia intraepitelial escamosa y glandular de cérvix) y no en células sanas del cérvix¹¹⁰.

En 1997 McKiernan y col.¹¹¹ y Liao y col.¹¹² estudiaron de forma independiente la expresión de CAIX en tejido renal. Ambos encontraron expresión de CAIX en carcinoma renal de células claras, no así en lesiones benignas o tejido sano, por lo que la anhidrasa carbónica IX fue propuesta como biomarcador en el diagnóstico del cáncer renal. Desde entonces múltiples informes avalan la positividad de CAIX en los CCR, con expresión de hasta el 94% de las muestras (según las series), siendo positiva tanto en tejido renal tumoral como en tejido metastásico¹¹³.

Dentro de los distintos subtipos histológicos de CCR, se ha visto que su expresión es alta en los CCR de células claras, que suman la gran mayoría de CCRs (70-80%), así como en el papilar. Por el contrario, suele encontrarse ausente en los oncocitomas y el carcinoma cromóforo, lo que puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de los distintos subtipos histológicos¹¹⁴.

Simultáneamente, la expresión de CAIX ha sido estudiada como marcador en el diagnóstico de otros carcinomas, como el de colon¹¹⁵, el de mama¹¹⁶, el colangiocarcinoma¹¹⁷ o el carcinoma pulmonar¹¹⁸.

- **Utilidad como marcador pronóstico**

La utilidad de la anhidrasa carbónica IX como marcador pronóstico también fue inicialmente estudiada en el carcinoma de cérvix. El estudio de Brewer y col. en 1996¹¹⁹ encontraba una asociación entre la expresión baja de CAIX y tumores histológicamente menos diferenciados, con mayor invasión estromal y mayor invasión ganglionar en estadios precoces (estadios IB y IIA).

La expresión de CAIX se ha correlacionado con peor pronóstico en otros tumores como el carcinoma invasivo de mama¹¹⁶, el carcinoma de cérvix¹²⁰, el carcinoma pulmonar¹²¹ o el astrocitoma¹²².

Respecto al carcinoma renal, en el año 2003 Bui y col.¹²³ estudiaron de forma retrospectiva la expresión de CAIX en 321 pacientes con CCR avanzado, relacionando la baja expresión de CAIX con una peor supervivencia. Otros dos estudios similares, publicados en 2005 y 2007, apoyaban estos resultados^{124,125}. Sin embargo, ese mismo año un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo, publicado por Leibovich y col.¹²⁶, con 933 pacientes con CCR (de los cuales 730 eran del subtipo histológico de células claras), no encontró asociación estadística entre la expresión de CAIX y la supervivencia tras el ajuste del análisis multivariante con los factores pronósticos conocidos. En 2013 Zhang y col.¹²⁷ publicaron los resultados del seguimiento a cinco años de los mismos 730 pacientes con CCR de células claras de la Clínica Mayo del estudio de Leibovich. En esta ocasión, tampoco fueron capaces de relacionar la expresión baja de CAIX con un peor pronóstico,

sugiriendo de nuevo que la CAIX no parecía ser un factor pronóstico independiente en el CCR.

Un meta-análisis publicado un año después por Zaho y col.¹²⁸, relacionaba la expresión baja de CAIX (medida mediante inmunohistoquímica) con un peor pronóstico en el CCR, sugiriendo la necesidad de estudios prospectivos adicionales que corroborasen dichos hallazgos, dado la controversia en los estudios publicados previamente.

2.4.2. Expresión de CAIX en suero

La expresión en suero de CAIX ha sido mucho menos estudiada. En 1999 McKiernan JM y col.¹²⁹ detectaron, mediante RT-PCR, la anhidrasa carbónica IX en sangre periférica de 96 pacientes obteniendo los siguientes resultados:

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

En 2003 Zádava y col.¹³⁰ estudiaron la expresión de CAIX tanto en suero como en orina, llegando a las siguientes conclusiones:

- La molécula de CAIX en sangre corresponde a la parte extracelular de la proteína (el dominio PG + el dominio catalítico).
- La concentración de CAIX en sangre es 1.000 veces inferior a la del tejido tumoral
- CAIX apenas es detectable en la sangre de controles sin CCR en comparación con la de los pacientes con CCR.

El estudio fue realizado por técnica de western blot y por tanto poco aplicable a la práctica clínica diaria.

En 2006 Gilbert y col.¹³¹ publicaron por primera vez un estudio en el que se valoraba la expresión de CAIX en sangre periférica mediante RT-PCR como

marcador pronóstico en el CCR localizado. En este estudio la expresión sérica de CAIX se asociaba con peor supervivencia libre de progresión. En 2008 otro estudio, realizado mediante ELISA en pacientes con CCR de células claras, también asociaba mayor expresión de CAIX con pacientes metastásicos que con pacientes con enfermedad localizada y, dentro de estos últimos, mayor expresión en aquellos con recurrencia¹³².

De nuevo, un estudio publicado en 2010 por Papworth y col.¹³³ añadía controversia a los datos publicados previamente al no considerar a la anhidrasa carbónica IX como un factor pronóstico independiente en el CCR, una vez realizado el análisis multivariante.

Parece existir una correlación entre la expresión tisular de CAIX y su expresión sérica en el caso del CCR de células claras¹³⁴,sin embargo aún está por determinar el papel de CAIX sérica como marcador de supervivencia en el CCR.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Aproximadamente un 20-30% de los pacientes con CCR tratados mediante nefrectomía radical con intención curativa desarrollarán metástasis y fallecerán por dicha enfermedad. Actualmente, los marcadores pronósticos empleados (anatómicos, histológicos y clínicos) son insuficientes para determinar qué grupo de pacientes con enfermedad localizada de inicio progresarán, y podrían beneficiarse de un tratamiento complementario. Es por ello que se justifica la necesidad de encontrar marcadores pronósticos más precisos de los existentes actualmente.

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

La anhidrasa carbónica IX se expresa de forma característica en tejido renal tumoral y no en tejido renal sano. Tiene una expresión muy alta en el subtipo histológico más frecuente de carcinoma renal, el CCR de células claras, el cual abarca un 70-80% de todos los casos de CCR.

Este estudio parte de la hipótesis de que la expresión tisular de anhidrasa carbónica IX en tumores renales se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar si la expresión tisular de anhidrasa carbónica IX (CAIX) se correlaciona con el pronóstico en pacientes con carcinoma de células renales (CCR).

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar la expresión tisular de CAIX en los distintos subtipos histológicos de CCR.
2. Confirmar la validez de los actuales factores pronósticos del CCR.
3. Determinar si existe relación entre la expresión de CAIX y la expresión de factores pronósticos anatómicos, clínicos, patológicos y moleculares del CCR.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio se incluye dentro de los estudios de Cohortes prospectivos, al tratarse de un estudio observacional, analítico y con un seguimiento prospectivo. Con él se pretende evaluar si la expresión tisular de CAIX se correlaciona con el pronóstico de pacientes con CCR. Para ello, se analiza la expresión de CAIX en muestras de tejido renal (tumoral y sano) procedente de las piezas quirúrgicas de pacientes sometidos a nefrectomía radical por carcinoma de células renales (CCR), y se realiza un seguimiento de dichos pacientes.

En base al número medio de nefrectomías anuales realizadas en el centro donde se ha llevado a cabo el estudio (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza) se calculó un periodo de reclutamiento de 3 años. Este periodo de reclutamiento, comprendido entre abril de 2008 y noviembre de 2011 (ambos inclusive), tuvo una duración final de 3 años y 6 meses. Durante este periodo se reclutaron un total de 88 pacientes.

El seguimiento de cada paciente se inició el día de la nefrectomía radical (fecha de la obtención de la muestra tisular). El final del periodo de seguimiento fue mayo de 2016, asegurando un seguimiento de cada paciente de al menos 5 años (60 meses), exceptuando aquellos pacientes que fallecieran antes.

El estudio ha sido llevado a cabo según los estándares habituales de este centro, en condiciones equiparables a la práctica clínica diaria.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio pertenecen al Sector Zaragoza III del mapa sanitario de Aragón, que consta de 22 zonas de salud (figura 14). Este sector está compuesto por 116 municipios de 9 comarcas diferentes, con una población total de 306.000 habitantes (cerca de un 25% de la población aragonesa). El centro hospitalario de referencia es el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de

Zaragoza, hospital de tercer nivel, perteneciente a la red pública del Servicio Aragonés de Salud y vinculado a la Universidad de Medicina de Zaragoza.

Figura 14. Áreas de salud del Sector Sanitario de Zaragoza III.



Incluye las siguientes zonas de salud: Alagón, Borja, Cariñena, Casetas, Ejea de los Caballeros, Épila, Gallur, Herrera de los Navarros, La Almunia de Doña Godina, María de Huerva, Sádaba, Sos del Rey Católico, Tarazona, Tause, Utebo y los siguientes centros de salud de Zaragoza: Bombarda, Delicias Norte, Delicias Sur, Miralbueno-Garrapinillos, Univérsitas y Valdefierro

Se han incluido en el estudio todos aquellos pacientes, pertenecientes a este sector, que han sido intervenidos de nefrectomía radical por carcinoma de células renales en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza durante el periodo de reclutamiento (entre abril 2008 y noviembre de 2011), y que han dado su consentimiento por escrito.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión.

- **Criterios de inclusión**

- Ser mayor de edad.
- Encontrarse en plenas facultades para la toma de decisiones.
- Haber firmado el consentimiento informado de participación en el estudio, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (anexo I).
- Someterse a nefrectomía radical por carcinoma renal en cualquier estadio de la enfermedad.
- Confirmación histológica de carcinoma renal en la pieza de nefrectomía.

- **Criterios de exclusión**

- Intervención en otro centro.
- Nefrectomía parcial o simple.
- Patología no tumoral.
- Diagnóstico histológico diferente de las variantes histológicas de carcinoma renal.
- Pacientes con tratamiento previo del cáncer renal (quimioterapia, radioterapia, crioablación o radiofrecuencia).
- Pacientes que no cumplan todos los criterios de inclusión del estudio.

4. MATERIALES

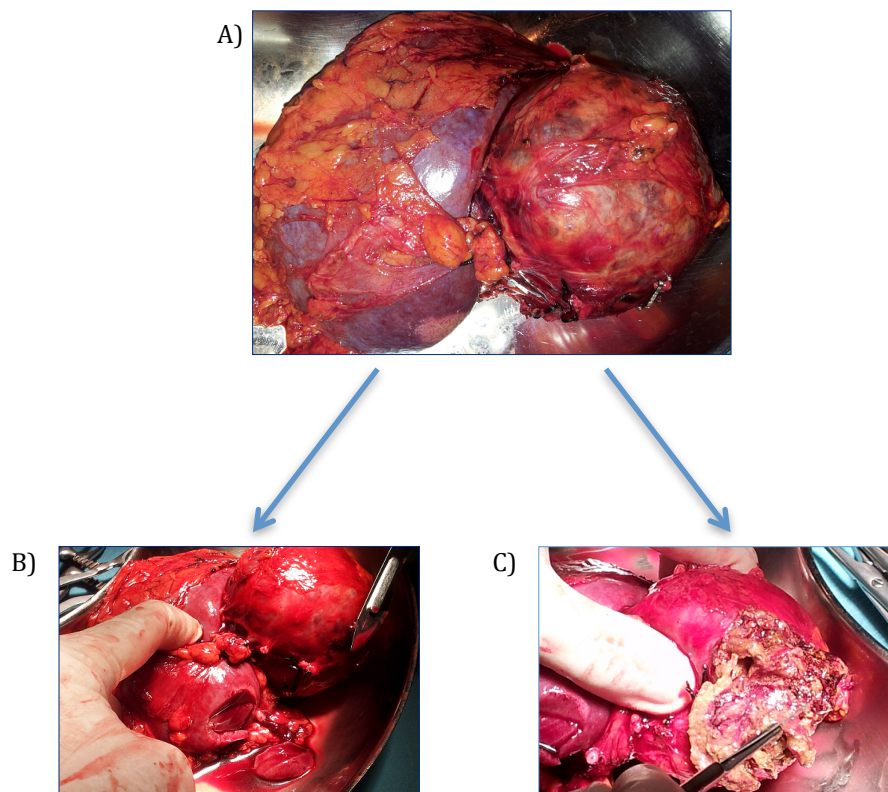
4.1. MUESTRAS TISULARES

Para el estudio se han utilizado muestras de tejido renal (tumoral y sano) procedente de piezas de nefrectomía radical de los pacientes incluidos en el estudio.

La obtención de cada muestra se ha realizado en fresco, en el quirófano y de forma inmediata tras la extracción de la pieza de nefrectomía, con la intención de mantener la morfología del tejido intacta.

De cada paciente se han obtenido, mediante bisturí frío, tres muestras de tejido renal, de aproximadamente 1cm³ cada una, dos de ellas de tejido renal sano y una de tejido tumoral. (figura 15).

Figura 15. Muestras tisulares procedentes de pieza de nefrectomía



A) Pieza de nefrectomía. B) Muestra de tejido sano. C) Muestra de tejido tumoral.

4.2. MATERIALES PARA EL PROCESAMIENTO INMUNOHISTOQUÍMICO DE LAS MUESTRAS TISULARES

- **De fijación:** paraformaldehído (PFA) al 4% Panreac (141451.1210) y alcohol 100°, diluido con agua milliQ (Biocel-Millipore).
- **De lavado:** PT-Link (Dako, Denmark), *buffer* de pH ácido o básico en función del anticuerpo (*Target Retrieval Solution*, High pH or Low pH, Dako, Denmark) y *buffer* de lavado (Dako, Denmark).
- **Tinción inmunohistoquímica:** Dako EnVision FLEX+ Mouse Kit, peroxidasa endógena (*Peroxidase-Blocking Reagent*, EnVision™, Dako, Denmark), anticuerpo correspondiente (tabla 25), EnVision FLEX + *Mouse linker*.
- **Amplificación de la señal:** polímero marcado con peroxidasa *horseradish* EnVision™/HRP.
- **Reacción de color (marrón):** diaminobencidina (DBC) + cromógeno en *buffer* de sustrato (Dako, Denmark).
- **Tratamiento final para observación al microscopio:** hematoxilina de Mayer, alcohol y xileno.

Tabla 25 . Anticuerpos empleados en el análisis inmunohistoquímico

MARCADOR	ANTICUERPO
CAIX	Anticuerpo policlonal de ratón (<i>R&D System</i> . Ref. AF21881)
Cadherina-E	Anticuerpo monoclonal de ratón (<i>Dako</i> Ref. M3612)
VEGF	Anticuerpo policlonal de conejo (<i>Thermo scientific</i> ®. Ref.RB-9031)
VEGFR1	Anticuerpo policlonal de conejo (<i>Thermo scientific</i> ®. Ref.PA1-37710)
VEGFR2	Anticuerpo policlonal de conejo (<i>Thermo scientific</i> ®. Ref.RB-1526)
VEGFR3	Anticuerpo policlonal de conejo (<i>Thermo scientific</i> ®. Ref.PA1-37712)

4.3. INSTALACIONES Y SERVICIOS CLÍNICOS IMPLICADOS

En el desarrollo de este estudio han participado los siguientes servicios, pertenecientes al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza:

- **Análisis clínicos:** realización de análisis bioquímico y hematológico en todos los pacientes el día previo a la cirugía.
- **Anatomía patológica:** procesamiento y análisis histológico (macroscópico y microscópico) de la pieza de nefrectomía radical.
- **Anestesia y reanimación:** anestesia del paciente durante la cirugía y control del posoperatorio inmediato.
- **Oncología médica:** participación en el Comité de Tumores, para selección de pacientes metastásicos candidatos a cirugía. Seguimiento clínico, radiológico y analítico de los pacientes metastásicos. Administración y seguimiento del tratamiento de pacientes metastásicos.
- **Radiología:** realización de pruebas de imagen necesarias para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio. De forma sistemática se han realizado: ecografía, radiografía y tomografía axial computarizada. También han participado en la realización de pruebas específicas, realizadas de forma selectiva en función de las necesidades de cada paciente, como urografía intravenosa y resonancia magnética nuclear.
- **Urología:** diagnóstico del paciente. Realización de la cirugía (nefrectomía radical, por vía abierta o laparoscópica). Extracción de las muestras de tejido renal (tumoral y sano). Seguimiento postoperatorio del paciente.

Además de los servicios anteriormente descritos, han colaborado de forma ocasional otros servicios (en función de las necesidades específicas de cada paciente):

- **Medicina nuclear:** pruebas de imagen complementarias diagnósticas y para la confirmación de metástasis, como el renograma isotópico y/o diurético o la gammagrafía ósea. En caso de ser necesaria la realización de PET/TAC, al no disponer de esta prueba en el hospital de referencia, se ha realizado la misma en el centro externo de referencia (Hospital Quirón o Gamma Scan de Zaragoza).
- **Unidad de Cuidados Intensivos:** asistencia de pacientes que precisan vigilancia y tratamiento en dicha unidad.

Las actividades descritas anteriormente se han llevado a cabo en las instalaciones pertinentes de cada servicio: laboratorios, unidades de hospitalización, consultas externas, área quirúrgica, salas de realización de pruebas de imagen, unidad de cuidados intensivos, etcétera.

Adicionalmente, el procesamiento y análisis inmunohistoquímico de las muestras de tejido renal y sano se han llevado a cabo en el laboratorio de Inmunología y Cáncer, situado en el edificio de consultas externas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, con la colaboración del Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA).

Por último, el almacenamiento de muestras de tejido tumoral se ha realizado en el Biobanco del Sistema de Salud de Aragón, y el cultivo celular en el CIBA, ambos pertenecientes al IACS.

5. VARIABLES A ESTUDIO

Mediante una hoja de datos se han recogido un total de 27 variables, incluidos parámetros clínicos, analíticos, patológicos y de seguimiento (tabla 26). Estos datos han sido posteriormente incorporados a una base de datos informatizada, para su almacenaje y posterior análisis estadístico.

Tabla 26. Datos clínicos, analíticos, patológicos y de seguimiento recogidos

Datos del paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo - Edad - Estado general del paciente - Fecha de intervención
Datos sobre la patología	<ul style="list-style-type: none"> - Lado afecto - Localización del tumor - Tamaño tumoral - Subtipo histológico de CCR - Clasificación TNM - Estadio - Metástasis - Grado nuclear - Presencia de necrosis - Afectación capsular - Afectación vascular - Diferenciación sarcomatoide
Marcadores moleculares (inmunohistoquímica)	<ul style="list-style-type: none"> - Cadherina-E - CAIX - VEGF - VEGFR1 - VEGFR2 - VEGFR3
Escalas pronósticas	<ul style="list-style-type: none"> - SSiGN - UISS - MSKCC
Datos de supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión - Muerte

5.1. DATOS DEL PACIENTE

- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica (“varón” o “mujer”).
- **Edad:** variable cuantitativa discreta, medida en años cumplidos en la fecha de intervención quirúrgica.
- **Estado general de paciente:** variable ordinal, medida mediante la escala ECOG y el índice Karnofsky, ambos descritos en la tabla 15, (pág. 43).
- **Fecha de intervención:** variable continua discreta. Originalmente medida en “día, mes y año”, ha sido reconvertida en número mediante el programa Microsoft® Excel® 2011 para Mac (versión 14.6.4).

5.2. DATOS SOBRE LA PATOLOGÍA

- **Lado afecto:** variable cualitativa dicotómica (“derecho” o “izquierdo”).
- **Localización del tumor:** variable cualitativa politómica (“superior”, “interpolar”, “superior + interpolar”, “interpolar + superior”, “de todo el riñón”, o “no consta”).
- **Tamaño tumoral:** variable cuantitativa continua, medida en centímetros.
- **Subtipo histológico de CCR:** variable cualitativa politómica. Se han incluido los subtipos de CCR descritos en la clasificación de la OMS de 2004⁴⁴ (tabla 27), por ser la vigente en el momento de realización del estudio histológico de las muestras. Las muestras han sido analizadas por patólogos del Servicio de Anatomía Patológica del H.C.U. Lozano Blesa (no especializados en urología).

Tabla 27. Subtipos de CCR recogidos por la clasificación de Tumores renales de la OMS de 2004

Tipos histológicos de CCR
<ul style="list-style-type: none">• Cáncer renal familiar• Carcinoma renal de células claras• Carcinoma renal quístico multilocular• Carcinoma renal papilar• Carcinoma renal cromóforo• Carcinoma renal de los conductos colectores de Bellini• Carcinoma renal medular• Carcinoma renal asociado a translocación Xp11.2/carcinoma renal asociado con fusiones del gen TFE3• Neuroblastoma• Carcinoma tubular mucinoso y de células fusiformes• Adenoma papilar del riñón• Oncocitoma• Carcinoma renal inclasificable

- **Clasificación TNM (séptima edición, 2010):** variable ordinal. Inicialmente se aplicó la clasificación de 2002 por ser la última versión disponible en el momento de inicio del estudio. Durante el desarrollo del mismo se

actualizaron dichos datos según la nueva clasificación, publicada en 2010, que es la que actualmente sigue vigente. Dicha clasificación está resumida en la tabla 10 (pág. 38).

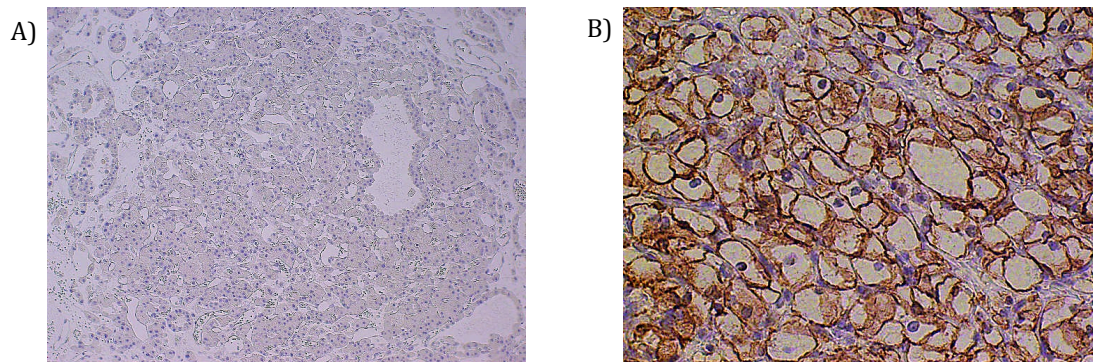
- **Estadio:** variable ordinal. Según la clasificación de 2010 reflejada en la tabla 11 (pág. 39).
- **Metástasis:** la presencia de las mismas se ha medido como variable cualitativa tricotómica (“no”, “al diagnóstico”, o “con evolución”). También se ha recogido el lugar de las metástasis, como una variable cualitativa politómica, con opción de presentar varias localizaciones simultáneamente. La afectación ganglionar ha sido recogida de forma independiente, como variable cualitativa tricotómica (“no”, “al diagnóstico”, o “con evolución”), al igual que la presencia de metástasis.
- **Grado nuclear:** variable ordinal. Además de los cuatro grados, reflejados en la tabla 12 (pág. 40), se ha incluido la opción “no consta”.
- **Presencia de necrosis:** variable cualitativa tricotómica (“sí”, “no”, o “no consta”).
- **Afectación capsular:** variable cualitativa tricotómica (“sí”, “no”, o “no consta”).
- **Afectación vascular:** variable cualitativa politómica (“no consta”, “no”, “microinvasión”, “afectación de la vena renal”, “afectación de vena cava por debajo del diafragma”, o “afectación de vena cava por encima del diafragma”).
- **Presencia de diferenciación sarcomatoide:** variable cualitativa tricotómica (“sí”, “no”, o “no consta”).

5.3. MARCADORES MOLECULARES

Han sido evaluados por un único patólogo independiente del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital.

- **CAIX:** variable cualitativa dicotómica (“positiva” o “negativa”) (figura 16).

Figura 16. Intensidad de expresión de CAIX



A) Expresión negativa de CAIX (10x). B) Expresión positiva de CAIX (40x).

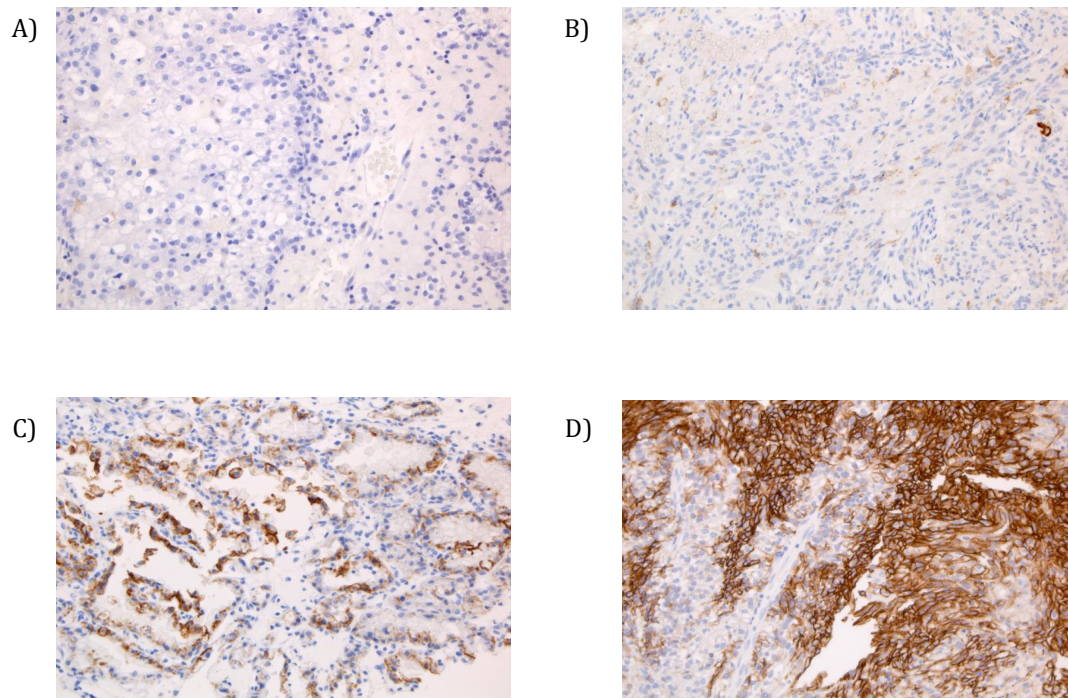
En las siguientes variables se ha utilizado una escala de 4 grados de expresión (“0”, “+1”, “+2”, o “+3”), en función de la intensidad de reacción inmunohistoquímica para cada una de dichas variables (tabla 28). La expresión de los marcadores ha sido evaluada por un único patólogo mediante microscopio Leica ®.

Tabla 28. Escala de intensidad de reacción inmunohistoquímica (IHQ)

Intensidad de reacción IHQ	Expresión
0	Nula
+1	Débil
+2	Moderada
+3	Intensa

- **Expresión de Cadherina-E:** variable ordinal (intensidad de expresión “0”, “+1”, “+2” o “+3”) (figura 17).

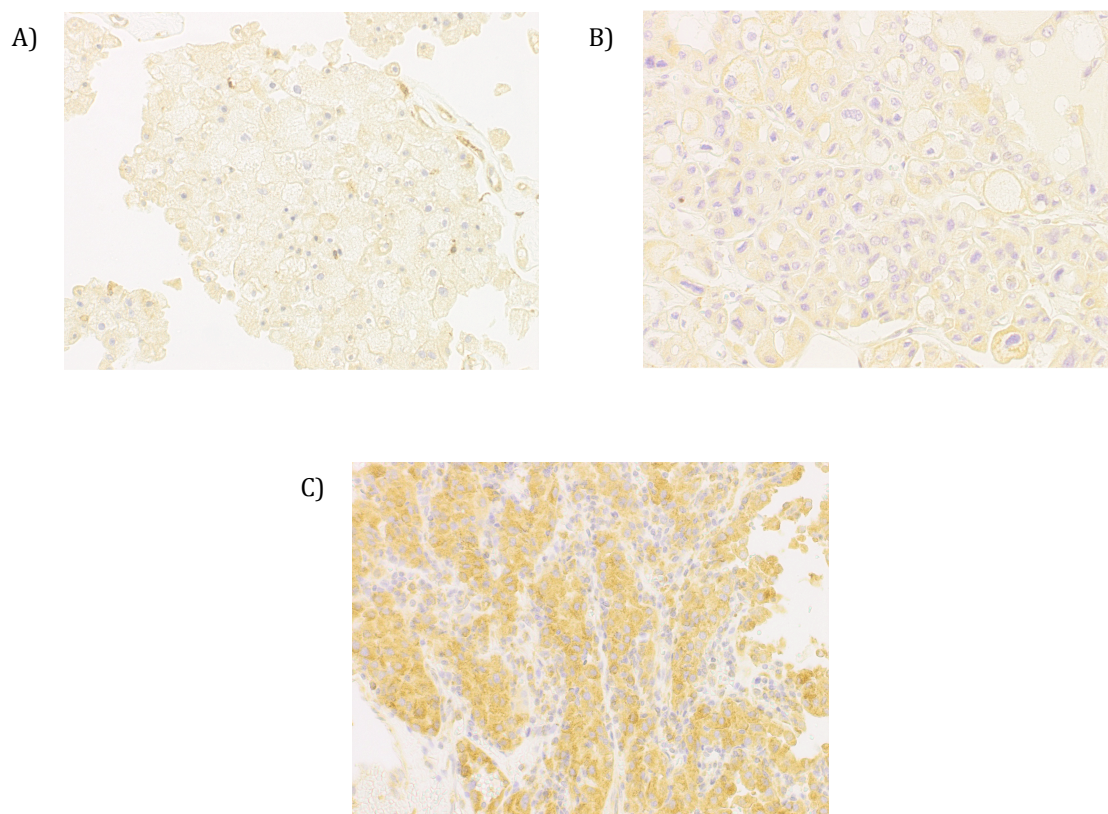
Figura 17. Intensidad de expresión de Cadherina-E



A) Expresión Nula (20x). B) Expresión Débil (20x). C) Expresión Moderada (20x). D) Expresión Intensa (20x).

- **VEGF:** variable ordinal (intensidad de expresión “0”, “+1”, “+2” o “+3”) (figura 18).

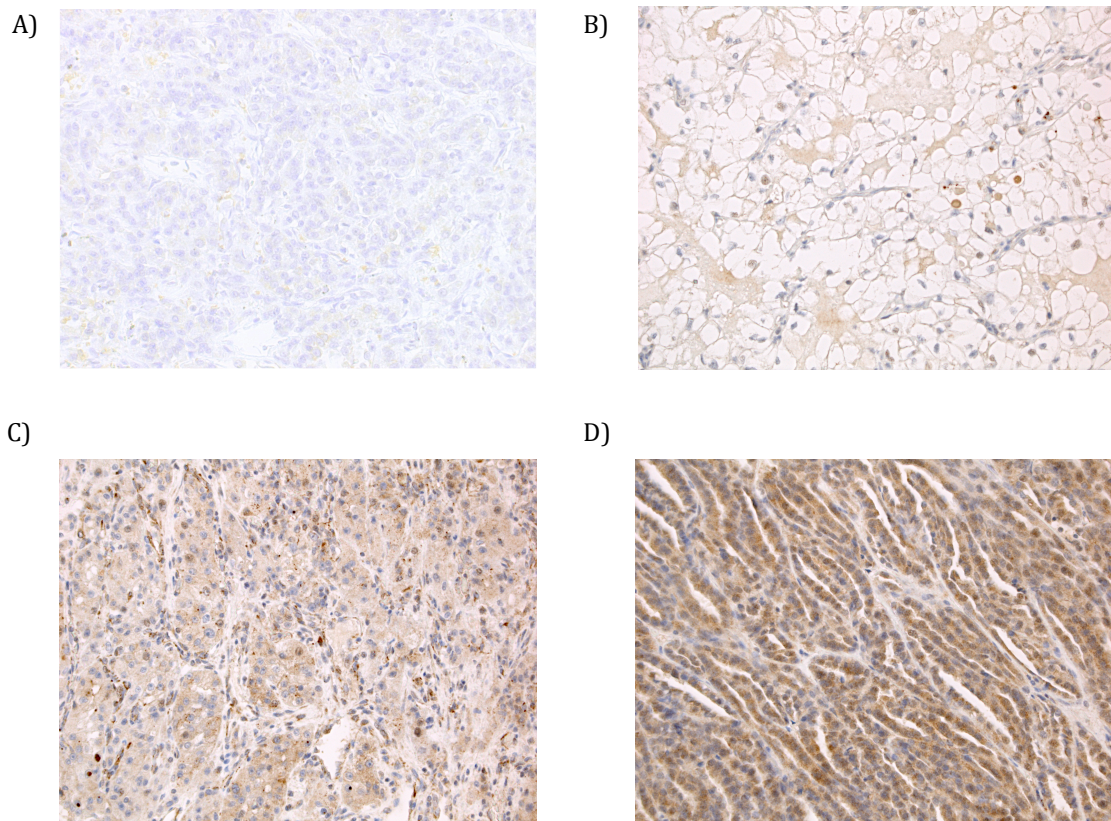
Figura 18. Intensidad de expresión de VEGF



No existen casos de expresión nula. A) Expresión Débil (40x). B) Expresión Moderada (40x). C) Expresión Intensa (20x)

- **VEGFR1:** variable ordinal (intensidad de expresión “0”, “+1”, “+2” o “+3”) (figura 19).

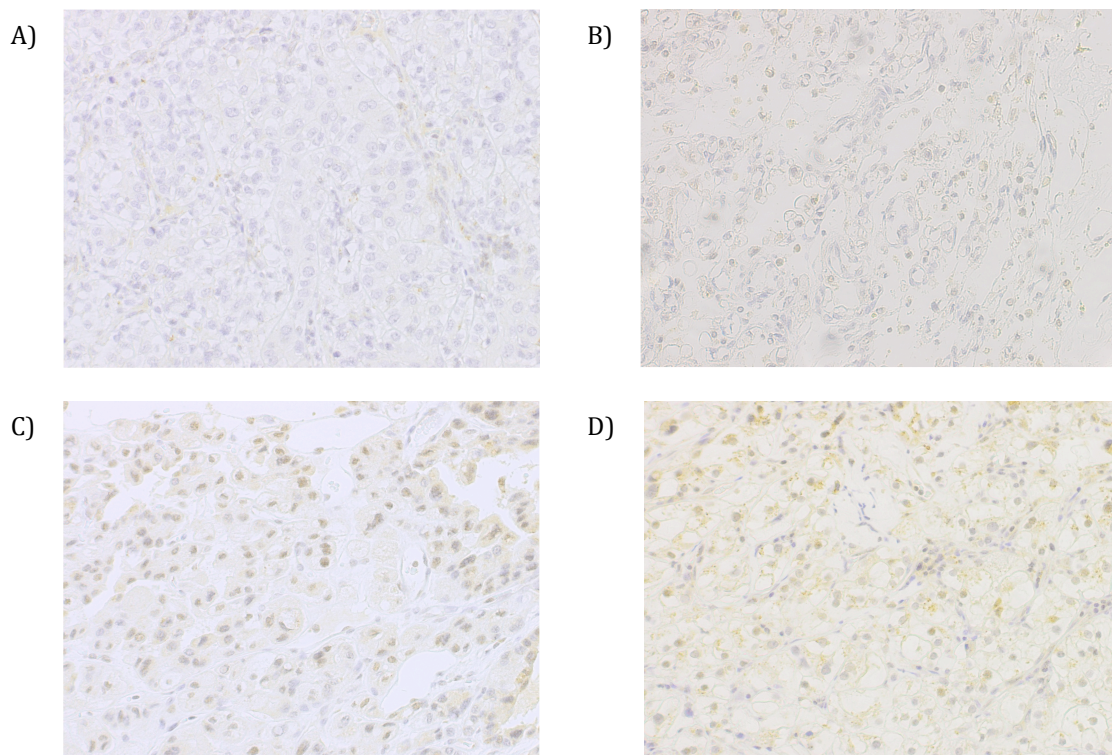
Figura 19. Intensidad de expresión de VEGFR1



A) Expresión Nula (20x). B) Expresión Débil (20x). C) Expresión Moderada (20x). D) Expresión Intensa (20x)

- **VEGFR2:** variable ordinal (intensidad de expresión “0”, “+1”, “+2” o “+3”) (figura 20).

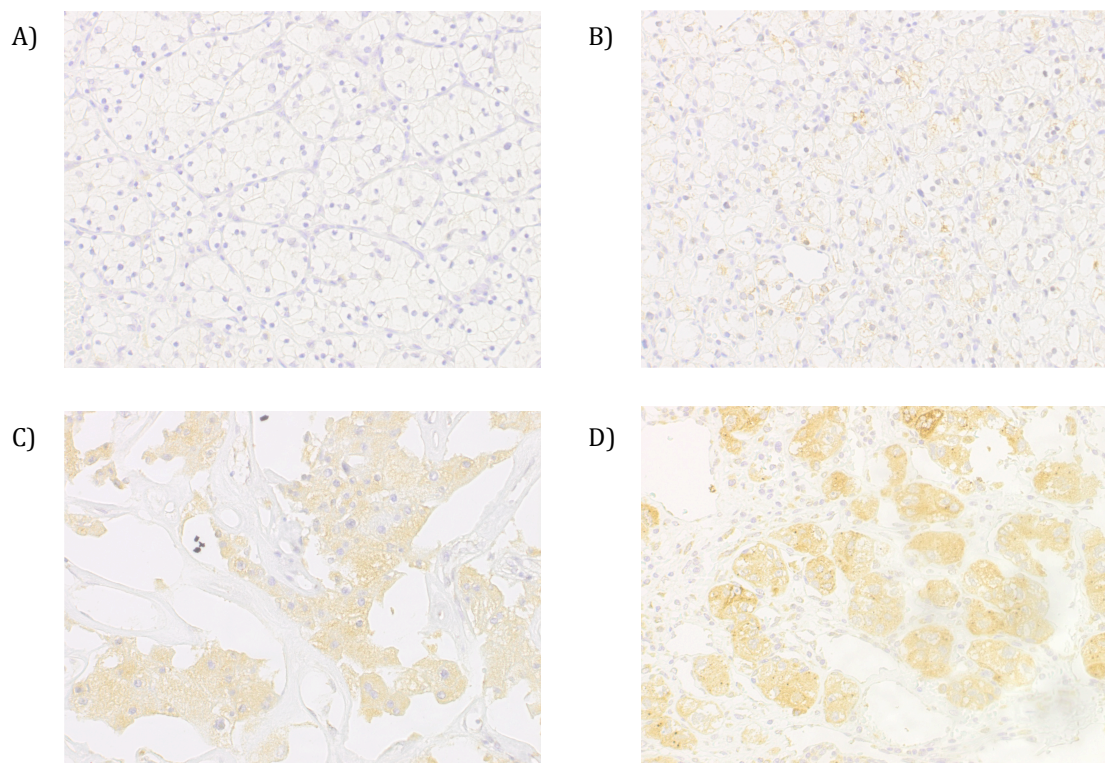
Figura 20. Intensidad de expresión de VEGFR2



A) Expresión Nula (20x). B) Expresión Débil (20x). C) Expresión Moderada (20x). D) Expresión Intensa (20x)

- **VEGFR3:** variable ordinal (intensidad de expresión “0”, “+1”, “+2” o “+3”) (figura 21)

Figura 21. Intensidad de expresión de VEGFR3



A) Expresión Nula (20x). B) Expresión Débil (20x). C) Expresión Moderada (20x). D) Expresión Intensa (20x)

5.4. ESCALAS PRONÓSTICAS

- **Escala SSiGN:** variable ordinal politómica (“riesgo bajo”, “riesgo bajo-intermedio”, “riesgo intermedio”, “riesgo intermedio-alto” o “riesgo alto”). En la clasificación original SSiGN el riesgo se divide en bajo, intermedio o alto, en base a una puntuación obtenida en función de los siguientes parámetros: clasificación TNM, tamaño tumoral, grado nuclear y necrosis (tablas 17 y 18, págs. 45-46). Debido a la falta de alguno de estos parámetros, varios pacientes

se clasificaron en categorías intermedias de riesgo (“riesgo bajo-intermedio” o “riesgo intermedio-alto”), por lo que el análisis estadístico se ha realizado en base a cinco grupos de riesgo.

- **Escala UISS:** variable ordinal politómica (“riesgo bajo”, “riesgo bajo-intermedio”, “riesgo intermedio”, “riesgo intermedio-alto” o “riesgo alto”). La clasificación UISS diferencia los pacientes metastásicos (N1 o M1) de aquellos que no lo son (N0/M0); por lo tanto, ambos grupos se han analizado de forma independiente. En ambos grupos el riesgo se clasifica como bajo, intermedio o alto en función del estadio TNM, el grado Fuhrman y el estado general del paciente según la escala ECOG (tabla 20, pág. 47). Al igual que con la escala SSiGN, debido a la falta de alguno de los parámetros, también se han añadido dos categorías intermedias de riesgo (“riesgo bajo-intermedio” y “riesgo intermedio-alto”), realizado el análisis estadístico en base a cinco grupos de riesgo.
- **Escala MSKCC:** variable ordinal politómica (“riesgo bajo”, “riesgo medio” o “riesgo alto”). Esta escala ha sido aplicada a pacientes metastásicos, utilizando los criterios de Heng: Índice Karnofsky <80%, hemoglobina por debajo del límite normal, calcio sérico corregido por encima de 10 mg/dL, tiempo hasta el tratamiento inferior a 1 año, plaquetas por encima del límite normal y neutrófilos por encima del límite normal (tabla 22, pág. 49).

5.5. DATOS DE SUPERVIVENCIA

- **Progresión:** recogida como variable cualitativa dicotómica (“sí” o “no”) y como variable cuantitativa discreta, se ha recogido inicialmente la fecha de la progresión (“día, mes y año”) y se ha reconvertido en número, mediante el programa Microsoft® Excel® 2011 para Mac (versión 14.6.4), para poder analizar el tiempo hasta progresión.
- **Muerte:** recogida como variable cualitativa tricotómica (“no”, “sí por enfermedad” o “sí por otra causa”) y como variable cuantitativa discreta. Se ha

recogido inicialmente la fecha de la muerte (“día, mes y año”), y se ha reconvertido en número mediante el programa Microsoft® Excel® 2011 para Mac (versión 14.6.4), para poder analizar el tiempo hasta progresión.

6. DESARROLLO DEL ESTUDIO

6.1. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

De cada paciente se han obtenido con bisturí frío tres muestras de tejido renal, en fresco, de aproximadamente 1cm³ cada una; dos de ellas de tejido renal sano y una de tejido tumoral. Todo ello se ha llevado a cabo en el quirófano, tras la extracción de la pieza de nefrectomía radical.

6.2. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Cada muestra obtenida en quirófano ha sido procesada de tres formas diferentes, con los siguientes objetivos:

- **Realizar estudio inmunohistoquímico:** inclusión en paraformaldehído (PFA) al 4% (Panreac) durante 24 horas. Posterior gradación de alcoholes para rehidratación de la muestra. Y, por último, inclusión en parafina para tinción y análisis.
- **Almacenamiento para posteriores estudios:** conservación del tejido en nitrógeno líquido y almacenamiento en congelador a -80°C en el Banco de Tumores del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS).
- **Cultivo celular:** una porción de tejido se ha procesado con DMSO (Dimetilsulfóxido) para cultivo celular.

6.3. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO DE LAS MUESTRAS

Inclusión de las muestras en PFA al 4% (Panreac) durante 24 horas. Deparafinización de las muestras y posterior rehidratación, en series de alcohol graduales (desde 100% a 70%) y agua durante 5 minutos. Recuperación del antígeno mediante PT-Link, a través del calentamiento de las piezas a 92°C en *buffer*, con pH ácido o básico en función del anticuerpo. A continuación, lavado en *buffer* de lavado (Dako, Denmark) y uso de Dako EnVision FLEX+ Mouse Kit para marcaje inmunohistoquímico.

Para el marcaje inmunohistoquímico se empleó brevemente peroxidasa endógena (Peroxidase-Blocking Reagent, EnVision™, Dako, Denmark) seguida del anticuerpo primario anti-CA IX humana (R&D System), tanto en tejido sano como tejido tumoral. Dichas muestras han sido incubadas con EnVision FLEX + *Mouse linker* seguidos del polímero marcado con peroxidasa de *horseradish* EnVision™/HRP. La reacción desarrollada por DAB (diaminobencidina) + cromógeno en *buffer* de sustrato (Dako, Denmark) ha dado como resultado de reacción producto de color marrón.

El tratamiento final de las muestras se ha realizado con hematoxilina de Mayer, deshidratación en series de gradientes de alcohol, aclarado con xileno y montaje para observación en microscopio.

Este mismo procedimiento se ha llevado a cabo con el resto de anticuerpos (tabla 25, pág. 67).

6.4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Cada paciente ha sido seguido por el equipo de urólogos del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, siguiendo las recomendaciones de las Guías Europeas de Urología⁵⁰. En el caso de que el paciente desarrollara metástasis o las

presentara al diagnóstico, el seguimiento se ha realizado conjuntamente con el servicio de Oncología médica del mismo hospital.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

Para llevar a cabo el análisis estadístico se ha utilizado el paquete estadístico *PASW Statistic* v.18.0.0 (*SPSS Inc.*) y se ha considerado estadísticamente significativo una p valor menor de 0,05.

7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En esta parte, el objetivo fundamental ha sido describir las variables a estudio desde el punto de vista numérico y gráfico. Para las variables cualitativas se han descrito las frecuencias absolutas y relativas, y para las variables cuantitativas se aporta la frecuencia absoluta, la media y desviación estándar (intervalo de confianza al 95%), así como la mediana junto con los valores mínimos y máximos. Para complementar este análisis, los datos se han resumido en tablas, y se han incluido tanto diagramas de sectores como diagramas de barras e histogramas.

7.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

- **Análisis de supervivencia en función de la expresión de CAIX**

Se ha realizado este análisis con el fin de determinar si la expresión de CAIX es un factor que influye o modifica el riesgo de muerte, muerte por enfermedad y progresión, en pacientes con carcinoma renal. El estudio se ha llevado a cabo tanto en el conjunto de la muestra, como en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras. Se han analizado las siguientes variables:

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

El tiempo se ha medido en meses, desde el inicio del tratamiento (fecha de intervención quirúrgica) hasta la fecha en la que se produjo el evento a estudio (muerte, muerte por enfermedad o progresión), o hasta que finalizó el tiempo de seguimiento sin haberse producido el evento (60 meses).

Se ha utilizado el Análisis de Supervivencia, conjunto de técnicas no paramétricas, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo. Se han examinado los gráficos de función de supervivencia y función de riesgo acumulado estimados, que proporcionan una idea aproximada de cómo evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

Se ha procedido a analizar la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado a partir del estimador producto límite de Kaplan-Meier, contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores (estudio bivalente); para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, utilizando los contrastes de Mantel-Haenszel (log-rank), Breslow o Tarone-Ware, según el caso, por parejas de grupos.

Por otra parte, se han realizado los gráficos de supervivencia con objeto de comprobar la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis implica que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se cruzan, pero esta no es condición suficiente. Para contrastar su validez se deben representar los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en ambos grupos y, si es cierta, se deberían observar dos líneas aproximadamente

paralelas; aunque estos gráficos no se incluyen en esta memoria, se han contrastado.

- **Análisis de supervivencia de otros factores relevantes**

El objetivo de estos análisis ha sido verificar si los factores pronósticos, ya conocidos, influyen o modifican el riesgo de muerte, muerte por enfermedad y progresión en nuestra muestra de pacientes con carcinoma renal. Los factores pronósticos que se han evaluado son los siguientes:

- Tamaño tumoral.
- Parámetros de la clasificación TNM:
 - Tumor primario.
 - Afectación ganglionar.
 - Enfermedad metastásica.
- Estadio.
- Grado nuclear.
- Necrosis tumoral.
- Afectación capsular.
- Afectación vascular.
- Diferenciación sarcomatoide.
- Escalas pronósticas:
 - SSiGN
 - UISS
 - MSKCC

En este caso también se ha utilizado el Análisis de Supervivencia, siguiendo los mismos criterios que en el apartado anterior.

- **Relación entre la expresión de CAIX y otras variables del estudio**

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

- Tamaño tumoral.

- Parámetros de la clasificación TNM:
 - Tumor primario.
 - Afectación ganglionar.
 - Enfermedad metastásica.
- Estadío.
- Grado nuclear.
- Necrosis tumoral.
- Afectación capsular.
- Afectación vascular.
- Diferenciación sarcomatoide.
- Escalas pronósticas:
 - SSiGN
 - UISS
 - MSKCC
- Expresión de Cadherina-E.
- Expresión de VEGF.
- Expresión de VEGFR1.
- Expresión de VEGFR2.
- Expresión de VEGFR3.

El estudio se ha realizado tanto en el conjunto de pacientes con CCR (n=73) como en el subgrupo de pacientes con el subtipo histológico de células claras (n=57)

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

- **Variable cuantitativa:** se ha aplicado el test de la T-Student para muestras independientes siempre que se cumplieran las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas); en caso contrario, se ha utilizado la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Se ha presentado mediante diagrama de cajas. Estos se basan en la mediana, los cuartiles y los valores extremos. Los gráficos de cajas están formados a partir de

cajas, que contienen el 50% de los valores, los situados entre los percentiles 25 y 75, y los brazos (o bigotes), las líneas que se extienden desde la caja hasta los valores mayores y menores (se extienden por encima y por debajo del percentil 75 y 25, respectivamente, 1,5 veces el alto de la caja, o el valor máximo o mínimo), excluyendo los valores atípicos. Una raya gruesa indica la localización de la mediana. Los diagramas también contienen información sobre la dispersión y la asimetría. En los diagramas de cajas también se identifican los valores atípicos (marcados con \circ son los que están fuera de los brazos (1,5 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente), y los valores extremos (marcados con * son los que están fuera de 3 veces el alto de la caja por encima y debajo de los percentiles 75 y 25, respectivamente).

- **Variable cualitativa:** se ha aplicado el test de Chi-Cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-Cuadrado) en caso necesario. Se ha representado mediante tabla de contingencia, con las frecuencias absolutas y el porcentaje por filas, así como el test utilizado y su significación. Para variables cualitativas ordinales se ha utilizado la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney, siguiendo los criterios anteriormente descritos.

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

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio ha sido aprobado y autorizado por el Comité de Ética Asistencial del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (anexo 2). Los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito de los procedimientos y estudios a los que

iban a ser sometidos. La autorización se realizó a través de la firma de dicho consentimiento informado (anexo 1), con la posibilidad de revocación del mismo en cualquier momento.

El estudio ha sido financiado con fondos del grupo de investigación consolidado *GIIS-025 Oncología Médica del Hospital Clínico Lozano Blesa*, perteneciente al Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, y por fondos propios aportados por la investigadora principal.

Los autores de este estudio declaran que no existe conflicto de intereses.

IV. RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

1.1.1. Tamaño de la muestra

Entre el 29 de abril de 2008 y el 10 de noviembre de 2011 se han llevado a cabo un total de 88 nefrectomías radicales en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, de las cuales 80 cumplían los criterios de inclusión del estudio.

De la muestra inicial de 80 pacientes hubo que excluir del estudio a 7 de ellos por muestra insuficiente o incidencia en el procesado de la misma, lo que ha conllevado un 8,75% de pérdidas. El tamaño final de la muestra ha sido de 73 pacientes.

1.1.2. Subtipos histológicos

Los pacientes se han clasificado en función del subtipo histológico (tabla 29). El subtipo histológico mayoritario fue el CCR de células claras, seguido del oncocitoma, el CCR papilar y el CCR cromóforo. El más infrecuente fue el CCR de los Conductos Colectores de Bellini.

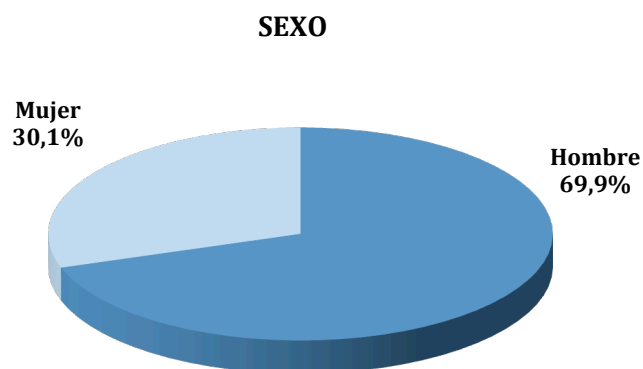
Tabla 29. Subtipos histológicos de CCR

HISTOLOGÍA	n	%
CÉLULAS CLARAS	57	78,1
ONCOCITOMA	5	6,8
PAPILAR	5	6,8
CROMÓFOBO	4	5,5
CONDUCTOS COLECTORES	2	2,7
TOTAL	73	100,0

1.1.3. Sexo

Del total de la muestra (n=73), 51 pacientes fueron varones y 22 mujeres. La proporción hombre/mujer de la serie fue de 2,3/1. (Figura 22)

Figura 22. Distribución de la muestra en función del sexo



Como se aprecia en la tabla 30, en todos los subtipos histológicos el CCR fue más común en varones que en mujeres.

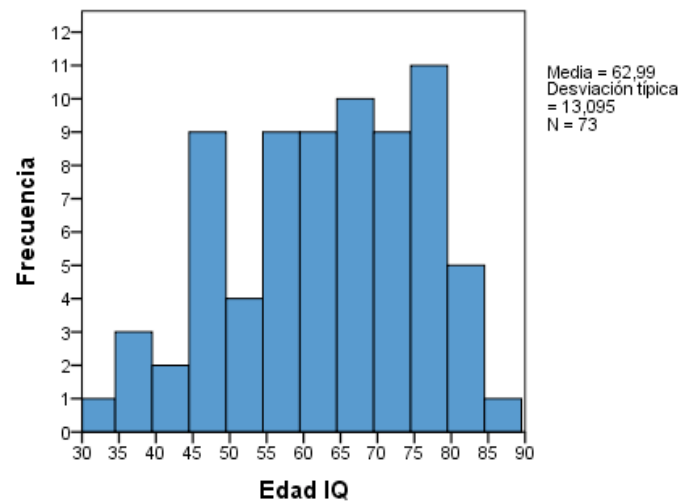
Tabla 30. Distribución del sexo en función del subtipo histológico

SEXO	HISTOLOGÍA											
	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hombre	38	66,7	4	80,0	4	80,0	3	75,0	2	100,0	51	69,9
Mujer	19	33,3	1	20,0	1	20,0	1	25,0	0	0,0	22	30,1
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

1.1.4. Edad

La edad media de los pacientes fue de 63 años, con un rango de edad entre los 32 y los 85 años y una desviación típica de 13,1 (322).

Figura 23. Distribución de la muestra por edad



Dentro de los distintos tipos histológicos, todos ellos presentaron una mediana de edad entre los 60 y los 68 años excepto el oncocitoma, que se presentó a edades más tardías, con una mediana de 75 años (rango 72-78 años). El CCR de células claras fue el único subtipo que se presentó en edades extremas (4 pacientes \leq 40 años y 4 pacientes >80) (tabla 31).

Tabla 31. Distribución de la edad en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA	EDAD IQ					
	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. típica
CÉLULAS CLARAS	57	32	85	63,0	61,5	13,6
ONCOCITOMA	5	72	78	75,0	74,6	2,6
PAPILAR	5	46	80	60,0	63,8	14,8
CROMÓFOBO	4	61	74	68,0	67,8	5,4
CONDUCTOS COLECTORES	2	59	71	65,0	65,0	8,5
Total	73	32	85	64,0	63,0	13,1

1.2. CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DEL TUMOR

1.2.1. Lateralidad

Un 57,5% (n=42) de los casos presentaron afectación del lado derecho, mientras que el 42,5% (n=31) restante presentaron afectación del lado izquierdo. La tabla 32 muestra la lateralidad del tumor para cada variante histológica.

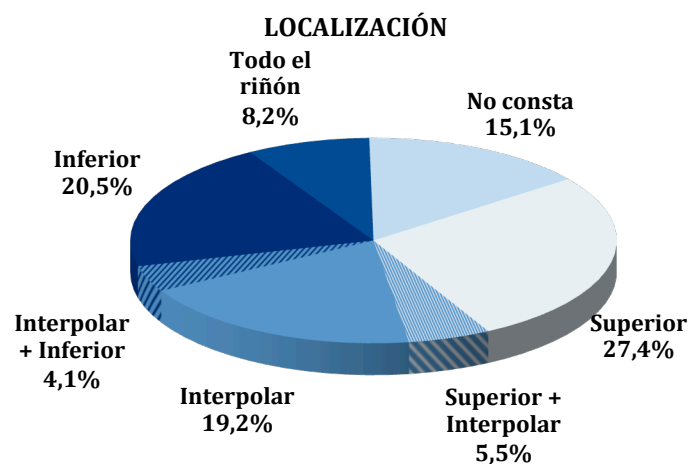
Tabla 32. Lado afecto en función del subtipo histológico

LADO AFECTO	HISTOLOGÍA											
	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOTO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Derecho	33	57,9	3	60,0	2	40,0	3	75,0	1	50,0	42	57,5
Izquierdo	24	42,1	2	40,0	3	60,0	1	25,0	1	50,0	31	42,5
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

1.2.2. Localización del tumor

El 67,1% de los pacientes presentaban afectación de una única localización renal, siendo la más frecuente la del polo superior seguida del polo inferior y, por último, la región interpolar (figura 24). Un 8,2% (n=6) de los pacientes presentaban afectación de prácticamente todo el parénquima renal.

Figura 24. Distribución de la muestra en función de la localización del tumor



En todos los subtipos histológicos la región más frecuentemente afectada fue el polo superior y la menos afectada la región interpolar. Los 6 casos de afectación de todo el riñón se presentaron en la variante histológica de células claras (tabla 33).

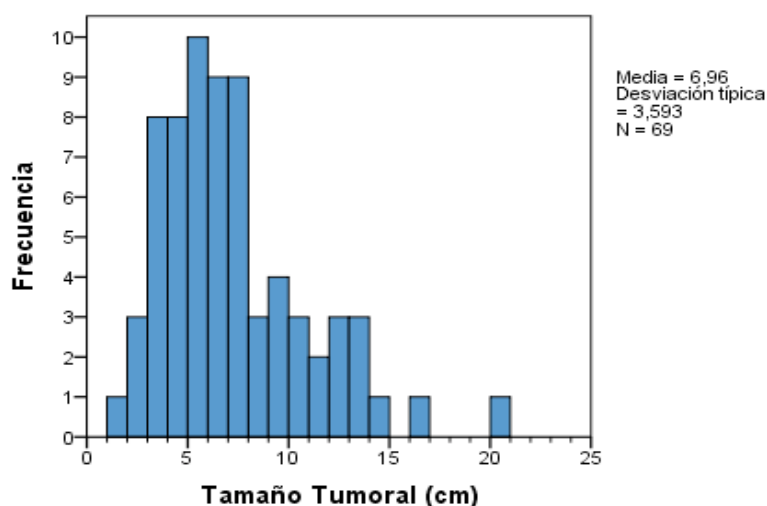
Tabla 33. Localización del tumor en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA												
LOCALIZACIÓN	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No consta	8	14,0	0	0,0	1	20,0	2	50,0	0	0,0	11	15,1
Superior	14	24,6	2	40,0	3	60,0	1	25,0	1	50,0	20	27,4
Superior + Interpolar	2	3,5	0	0,0	1	20,0	0	0,0	1	50,0	4	5,5
Interpolar	12	21,1	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	14	19,2
Interpolar + inferior	2	3,5	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	3	4,1
Inferior	13	22,8	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	15	20,5
Todo el riñón	6	10,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	8,2
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

1.2.3. Tamaño tumoral

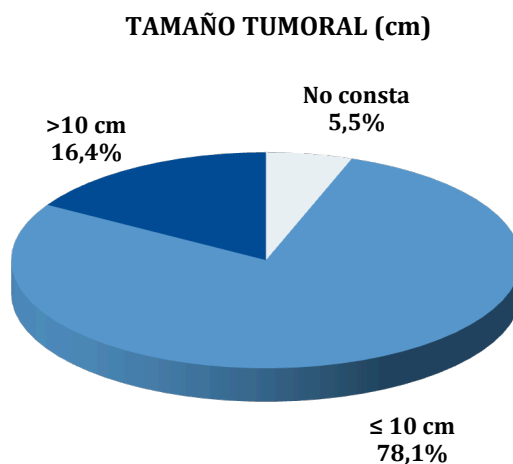
Se midió el tamaño tumoral en 69 de los 73 pacientes. El tamaño tumoral fue muy variable (independientemente del subtipo histológico), con un rango entre los 2 y los 20 cm y una media de 7,0 cm (figura 25).

Figura 25. Distribución de la muestra en función del tamaño tumoral



A pesar de la variabilidad, solo 12 de los 69 pacientes presentaron un tamaño tumoral superior a 10 cm (figura 26).

Figura 26. Proporción de pacientes con tamaño tumoral >10 cm



En los estadios localizados (T1 y T2) la media fue de 6,96 cm y la mediana de 5,5 cm, mientras que en estadios avanzados (T3 y T4) la media fue de 7,09 cm y la mediana de 7 cm.

En la tabla 34 se expone el tamaño tumoral para cada subtipo histológico:

Tabla 34. Tamaño tumoral según en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA	TAMAÑO TUMORAL					
	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Mediana	Media	Desv. típica
CÉLULAS CLARAS	55	3	20	6,00	6,99	3,59
ONCOCITOMA	4	2	13	3,15	5,20	5,26
PAPILAR	5	4	9	6,50	6,00	1,80
CROMÓFOBO	4	5	13	10,50	9,63	3,64
CONDUCTOS COLECTORES	1	7	7	6,50	6,50	.
Total	69	2	20	6,50	6,96	3,59

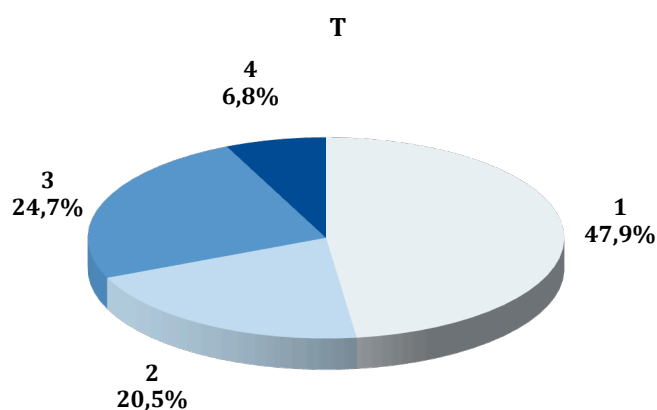
1.3. DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA MUESTRA

1.3.1. Clasificación TNM

- **Tumor primario (T)**

El 68,4% de los pacientes presentaban tumor organoconfinado (T1 o T2). El resto de pacientes presentaban enfermedad localmente avanzada, 18 de ellos con afectación de la grasa perirrenal o trombo tumoral (T3), y 5 con invasión de la fascia de Gerota o afectación de la glándula suprarrenal ipsilateral (T4) (figura 27).

Figura 27. Distribución de la muestra según el tumor primario (T)



Todos los oncocitomas (n=4) presentaban estadio T localizado (T1 o T2) mientras que todos los CCR de conductos colectores (n=2) sobrepasaban al diagnóstico la Fascia de Gerota (tabla 35).

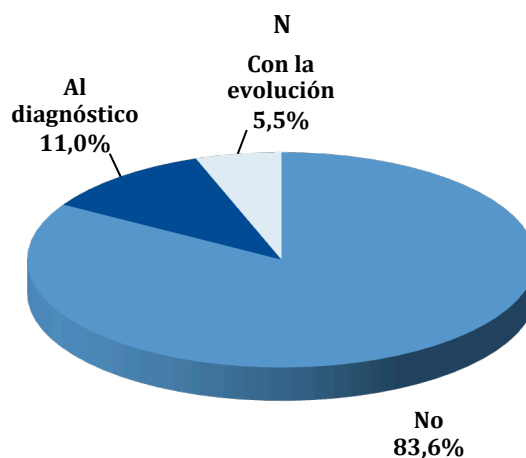
Tabla 35. Distribución del tumor primario (T) en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA													
T		CCR CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	a	11	45,6	4	80,0	1	80,0	0	25,0	0	0,0	16	47,9
	b	15		0		3		1		0		19	
2	a	11	22,8	0	20,0	0	20,0	0	25,0	0	0,0	11	20,5
	b	2		1		1		1		0		4	
3	a	15	26,3	0	0,0	0	0,0	2	50,0	0	0,0	18	24,7
	b	0		0		0		0		0		0	
	c	0		0		0		0		0		0	
4		3	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	5	6,8
Total		57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

- Afectación ganglionar (N)**

El 16,5% de los pacientes presentaron enfermedad ganglionar, 8 de ellos al diagnóstico y 4 pacientes con la evolución. El resto de pacientes (n=61) no presentaron afectación ganglionar (figura 28).

Figura 28. Distribución de la muestra en función de la afectación ganglionar (N)



En todos los subtipos histológicos hubo afectación ganglionar en algún paciente (tabla 36). El oncocitoma fue el único subtipo en el que no hubo ningún

paciente con enfermedad ganglionar de inicio, aunque un paciente la desarrolló con la evolución.

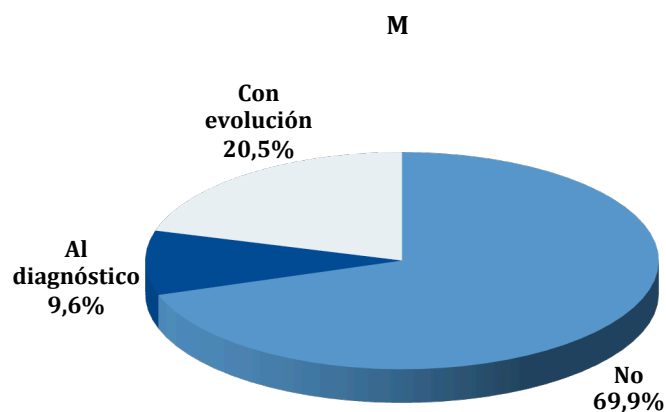
Tabla 36. Afectación ganglionar al diagnóstico y con la evolución según los distintos subtipos histológicos

HISTOLOGÍA												
N	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No	51	89,5	4	80,0	4	80,0	2	50,0	0	0,0	61	83,6
Al diagnóstico	3	5,3	0	0,0	1	20,0	2	50,0	2	100,0	8	11,0
Con evolución	3	5,3	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	5,5
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

- **Afectación metastásica (M)**

Al diagnóstico 7 de los 73 pacientes presentaban metástasis. Durante el seguimiento 15 pacientes más desarrollaron metástasis (sin incluir la afectación ganglionar). Por tanto, un 30,1% de los pacientes (n=22) presentó enfermedad metastásica (figura 29).

Figura 29. Distribución de la muestra en función de las metástasis (M)



Todos los subtipos histológicos presentaron metástasis (tabla 37). El único subtipo histológico sin enfermedad metastásica al diagnóstico fue el CCR cromóforo, aunque un paciente desarrolló metástasis con la evolución.

Tabla 37. Metástasis al diagnóstico y con la evolución según los distintos subtipos histológicos

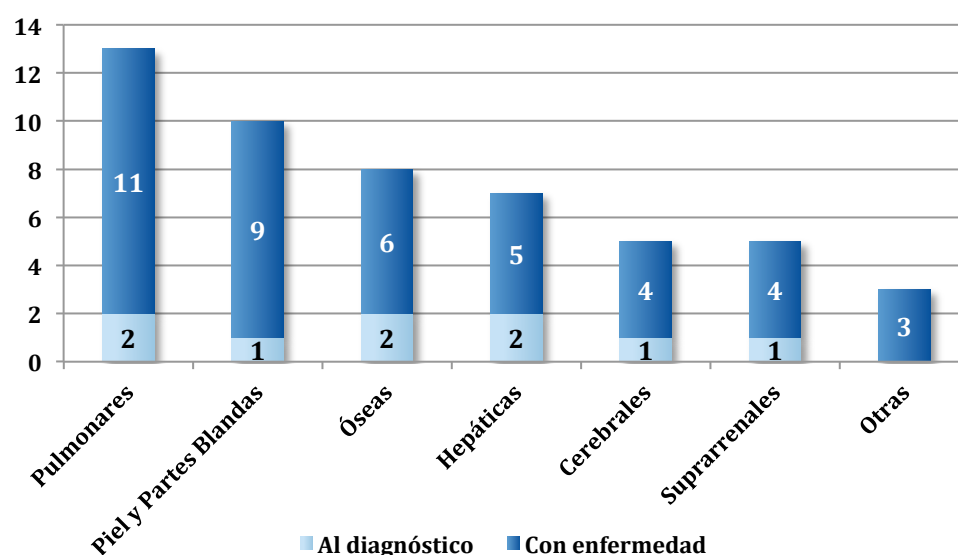
HISTOLOGÍA												
M	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No	39	68,4	4	80,0	4	80,0	3	75,0	1	50,0	51	69,9
Al diagnóstico	4	7,0	1	20,0	0	0,0	1	25,0	1	50,0	7	9,6
Con evolución	14	24,6	0	0,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	15	20,5
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

- **Localización de las metástasis**

De los 22 pacientes metastásicos 7 presentaron metástasis únicas (3 de ellos al diagnóstico y 4 con la evolución) y 15 presentaron metástasis en más de una localización.

Trece de los veintidós pacientes con enfermedad metastásica presentaron afectación pulmonar, siendo la localización más frecuente de metástasis. La afectación de piel y partes blandas fue mayoritariamente a expensas de afectación muscular locorregional (afectación de la celda renal), aunque se han dado casos de afectación en otras localizaciones, como la afectación de la grasa paravesical. Aparte de las metástasis óseas, hepáticas, cerebrales y de glándula suprarrenal, otras metástasis más infrecuentes fueron la afectación de bazo (n=1) y la afectación intestinal (n=2) (figura 30).

Figura 30. Localización de las metástasis



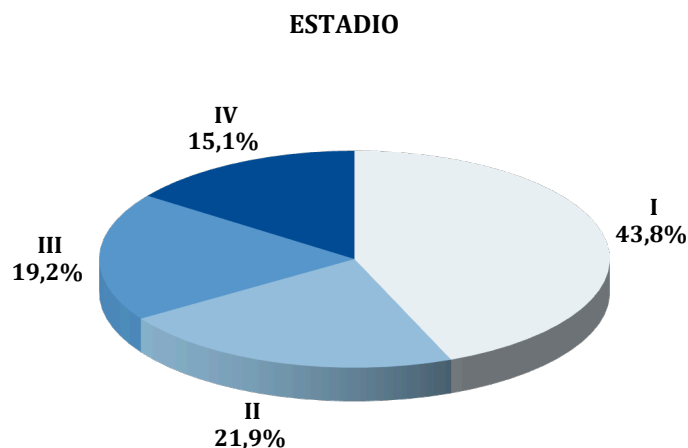
En la tabla 38 se describen las localizaciones de las metástasis de los distintos subtipos histológicos de CCR.

Tabla 38. Localización de las metástasis en función de los distintos subtipos histológicos

LOCALIZACIÓN M	HISTOLOGÍA					
	CÉLULAS CLARAS	ONCOCITOMA	PAPILAR	CROMÓFOBO	CONDUCTOS COLECTORES	TOTAL
	n					
Pulmonares	11	0	0	1	1	13
Piel y partes blandas	6	1	1	0	1	9
Óseas	6	1	0	0	1	8
Hepáticas	4	1	1	0	1	7
Cerebrales	4	0	0	0	1	5
Suprarrenales	3	0	1	0	1	5
Otras	3	0	0	0	0	3

1.3.2. Estadio

En la figura 31 se aprecia que el 65,7% de los pacientes presentaban enfermedad localizada (estadios I o II), mientras que el 34,3% restante presentaron enfermedad localmente avanzada o diseminada (estadios III o IV).

Figura 31. Distribución de la muestra por estadios

En la mayoría de los subtipos histológicos al menos el 50% de los pacientes presentaron enfermedad localizada, a excepción de la variante de conductos colectores, en este caso el 100% de los pacientes (n=2) presentaron enfermedad diseminada (tabla 39).

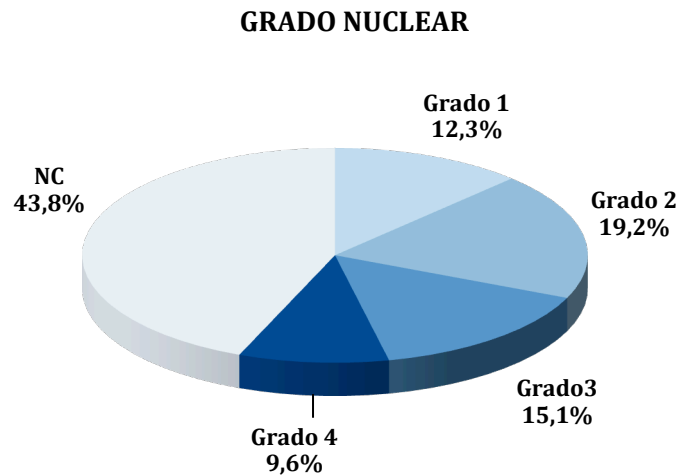
Tabla 39. Estadios de la enfermedad según los distintos subtipos histológicos

ESTADIO	HISTOLOGÍA											
	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	24	42,1	4	80,0	3	60,0	1	25,0	0	0,0	32	43,8
II	15	26,3	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	16	21,9
III	11	19,3	0	0,0	2	40,0	1	25,0	0	0,0	14	19,2
IV	7	12,3	1	20,0	0	0,0	1	25,0	2	100,0	11	15,1
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

1.3.3. Grado nuclear

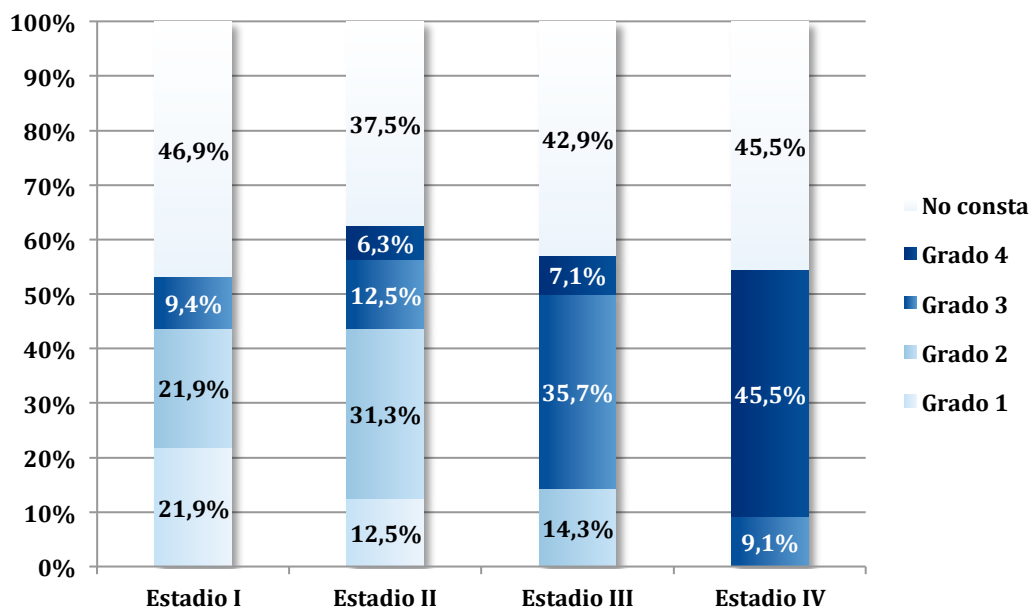
Nueve pacientes presentaron grado nuclear 1, catorce pacientes presentaron grado nuclear 2, once pacientes grado nuclear 3 y siete grado nuclear 4. En el 43,8% de los casos (n=32) no constaba el grado nuclear (figura 32).

Figura 32. Distribución de la muestra según el grado nuclear



Los grados nucleares bajos (1 y 2) se dieron con mayor frecuencia en los pacientes con estadios localizados (I y II), mientras que en estadios avanzados (III y IV) predominaron los grados nucleares altos (3 y 4). No hubo ningún paciente con grado nuclear 4 (alto) en estadio I ni ningún paciente con grado nuclear bajo (1 o 2) en estadio IV (figura 33).

Figura 33. Distribución del grado nuclear en función del estadio



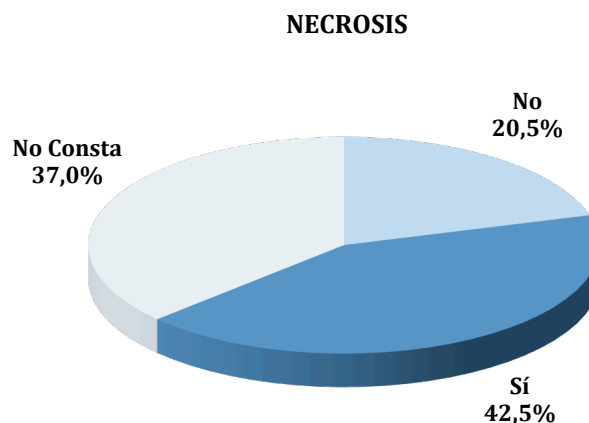
A continuación, en la tabla 40, se refleja el grado nuclear en función del subtipo histológico:

Tabla 40. Distribución del grado nuclear en función del subtipo histológico

GRADO NUCLEAR	HISTOLOGÍA											
	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grado 1	7	12,3	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	12,3
Grado 2	13	22,8	0	0,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	14	19,2
Grado 3	8	14,0	0	0,0	3	60,0	0	0,0	0	0,0	11	15,1
Grado 4	5	8,8	0	0,0	0	0,0	2	50,0	0	0,0	7	9,6
NC	24	42,1	3	60,0	2	40,0	1	25,0	2	100,0	32	43,8
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

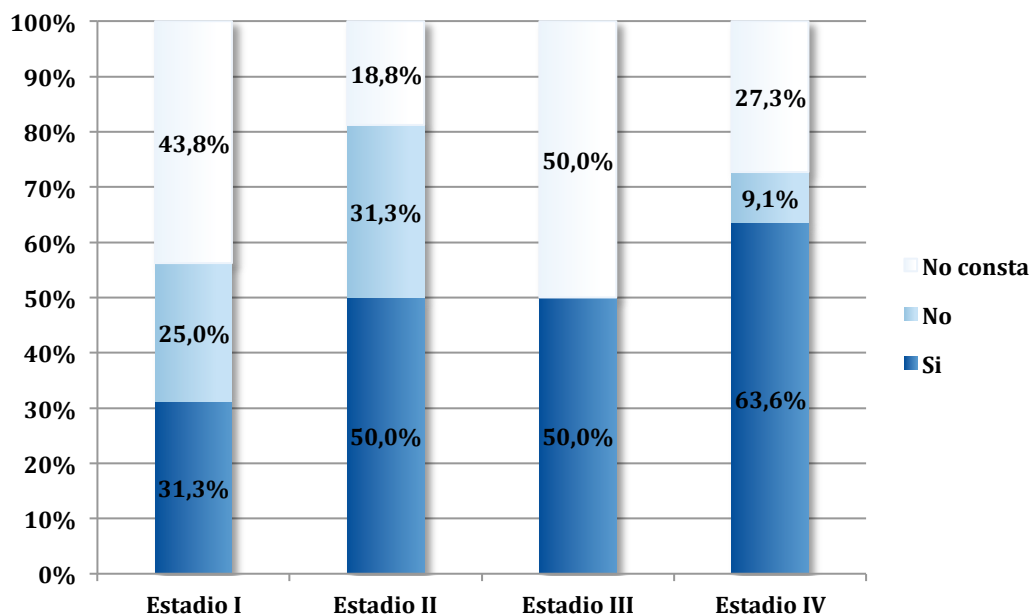
1.3.4. Presencia de necrosis

El 42,5 % de los CCR presentaban necrosis tumoral. En el 57,5% de los casos la necrosis no estaba presente o no se especificaba su presencia (figura 34).

Figura 34. Distribución de la muestra según la presencia de necrosis

La necrosis en el estadio I estaba presente en el 31,3% de los casos mientras que en el estadio IV se duplicó (63,6%). En los estadios intermedios (III y IV) estaba presente en el 50% de los casos (figura 35).

Figura 35. Distribución del grado nuclear en función del estadio



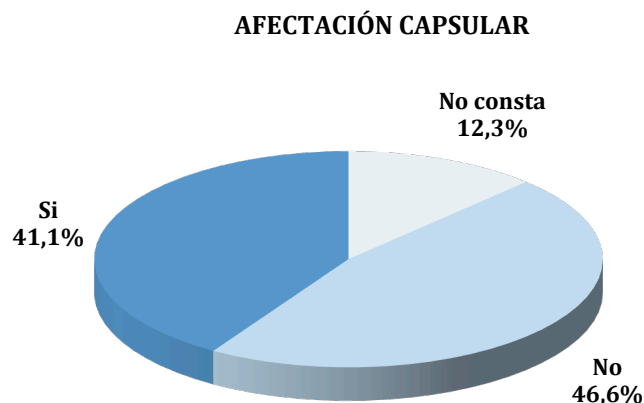
Hubo presencia de necrosis en todos los subtipos histológicos excepto en el CCR de conductos colectores (tabla 41).

Tabla 41. Distribución de la presencia de necrosis en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA												
NECROSIS	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No	11	19,3	2	40,0	0	0,0	1	25,0	1	50,0	15	20,5
Sí	24	42,1	1	20,0	3	60,0	3	75,0	0	0,0	31	42,5
No Consta	22	38,6	2	40,0	2	40,0	0	0,0	1	50,0	27	37,0
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

1.3.5. Afectación capsular

Excluyendo 9 pacientes, en los que no se especificó la afectación capsular, 34 pacientes no presentaron afectación capsular y el resto (n=30) sí que la presentaron (figura 36).

Figura 36. Distribución de la muestra según la afectación capsular

En la siguiente tabla se presenta la afectación capsular para cada variante histológica de CCR (tabla 42).

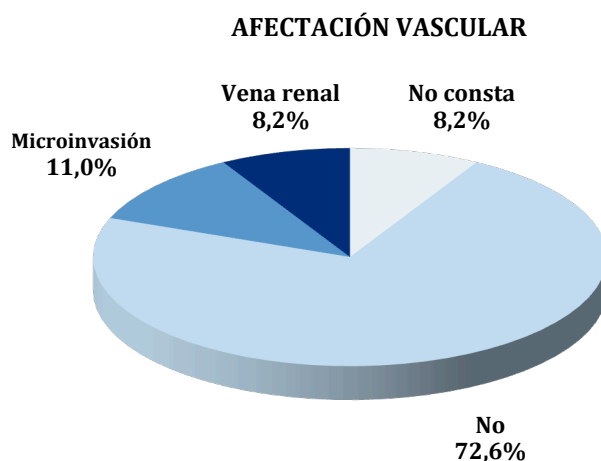
Tabla 42. Distribución la afectación capsular en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA												
AFECTACIÓN CAPSULAR	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No Consta	7	12,3	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	12,3
No	24	42,1	3	60,0	5	100,0	2	50,0	0	0,0	34	46,6
Sí	26	45,6	0	0,0	0	0,0	2	50,0	2	100,0	30	41,1
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

1.3.6. Afectación vascular

De los 73 casos, 8 pacientes presentaron microinvasión vascular y 6 pacientes presentaron afectación de la vena renal. No hubo ningún caso de afectación de vena cava ni cavidades cardíacas (figura 37).

Figura 37. Distribución de la muestra según la afectación vascular



No consta afectación vascular de ningún tipo en las variantes histológicas de CCR papilar, oncocitoma y CCR de conductos colectores. Dos pacientes con CCR cromóforo y seis pacientes con CCR de células claras presentaron afectación microvascular. El 100% de los pacientes con afectación de vena renal (n=6) fueron de la variante de células claras (tabla 43).

Tabla 43. Distribución de la afectación vascular en función del subtipo histológico

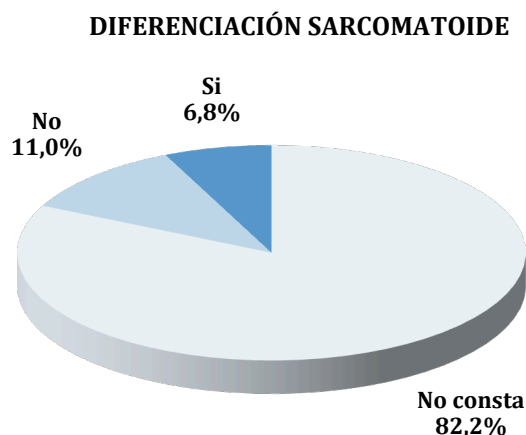
HISTOLOGÍA												
AFECTACIÓN VASCULAR	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No Consta	5	8,8	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	8,2
No	40	70,2	4	80,0	5	100,0	2	50,0	2	100,0	53	72,6
Micro-vascular	6	10,5	0	0,0	0	0,0	2	50,0	0	0,0	8	11,0
Vena renal	6	10,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	8,2
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

1.3.7. Diferenciación sarcomatoide

Menos de un 7% de los pacientes (n=5) presentó diferenciación sarcomatoide. En el resto de pacientes no se indicó la presencia de diferenciación sarcomatoide, y

únicamente en 8 casos se especificó la ausencia de la misma de forma explícita (figura 38).

Figura 38. Distribución de la muestra en función de la diferenciación sarcomatoide



Hubo diferenciación sarcomatoide en la variante de células claras, en el CCR papilar y en el CCR cromóforo (tabla 44).

Tabla 44. Distribución de la afectación sarcomatoide en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA												
DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No Consta	49	86,0	4	80,0	3	60,0	2	50,0	2	100,0	60	82,2
No	5	8,8	1	20,0	1	20,0	1	25,0	0	0,0	8	11,0
Si	3	5,3	0	0,0	1	20,0	1	25,0	0	0,0	5	6,8
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

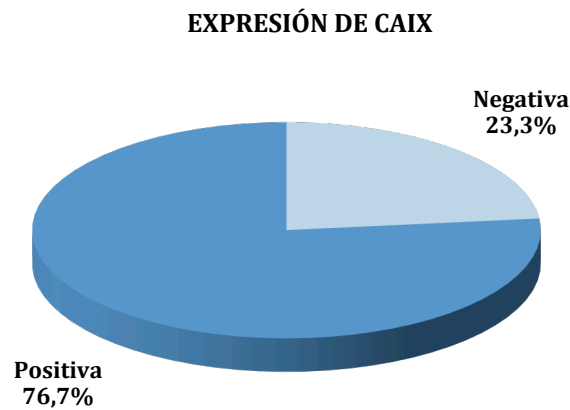
1.4. MARCADORES MOLECULARES

1.4.1. Anhidrasa carbónica IX (CAIX)

- **Expresión en tejido tumoral**

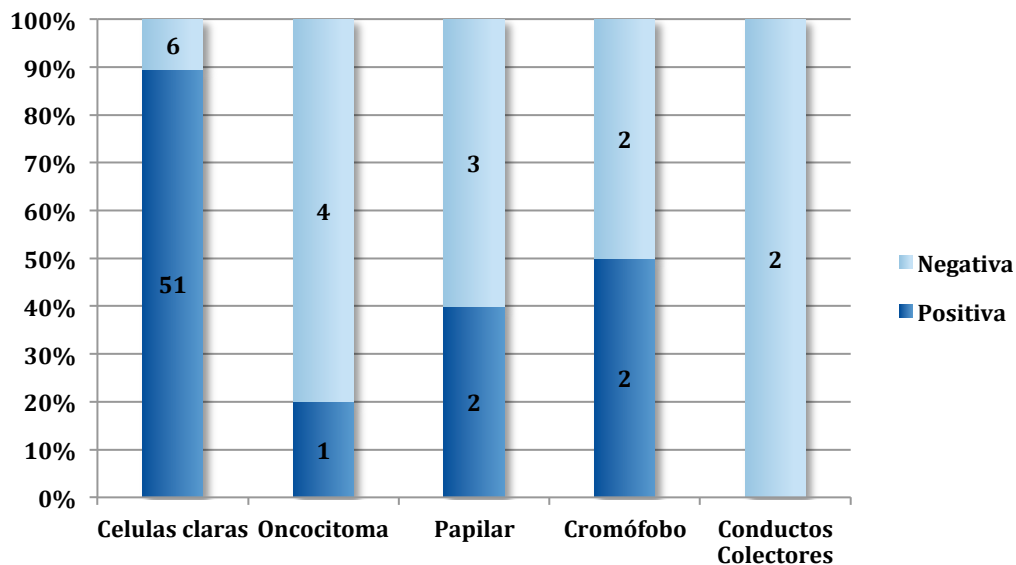
De los 73 pacientes, 56 presentaron expresión positiva de CAIX y 17 expresión negativa en tejido tumoral (figura 39).

Figura 39. Distribución de la muestra en función de la expresión de CAIX



Dentro de los distintos subtipos histológicos, el CCR de células claras fue el que presentó mayor porcentaje de expresión de CAIX (cerca del 90%), mientras que no hubo expresión de CAIX en ninguno de los pacientes con CCR de conductos colectores (figura 40).

Figura 40. Distribución de la expresión de CAIX en función del subtipo histológico



- **Expresión en tejido sano**

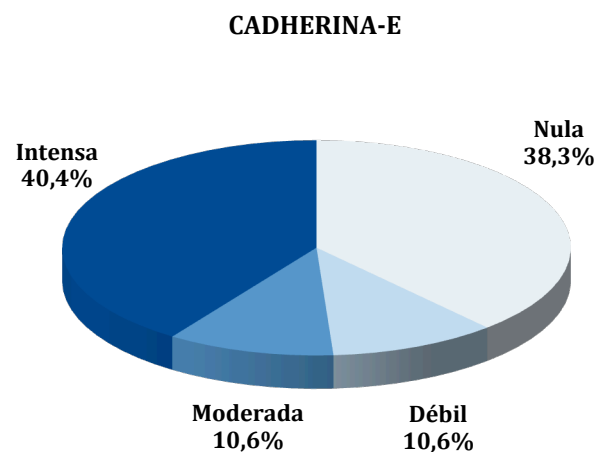
No hubo expresión de CAIX en ninguna de las 10 muestras de tejido sano analizadas.

1.4.2. Otros marcadores moleculares

• • Cadherina-E

Se realizó el análisis de expresión de Cadherina-E en 47 de los 73 pacientes del estudio: 18 presentaron expresión nula de la misma, 5 expresión débil, 5 expresión moderada y 19 expresión intensa (figura 41).

Figura 41. Distribución de expresión de Cadherina-E en la muestra analizada (n=47)



La tabla 45 muestra la distribución de la expresión de Cadherina-E en función del subtipo histológico.

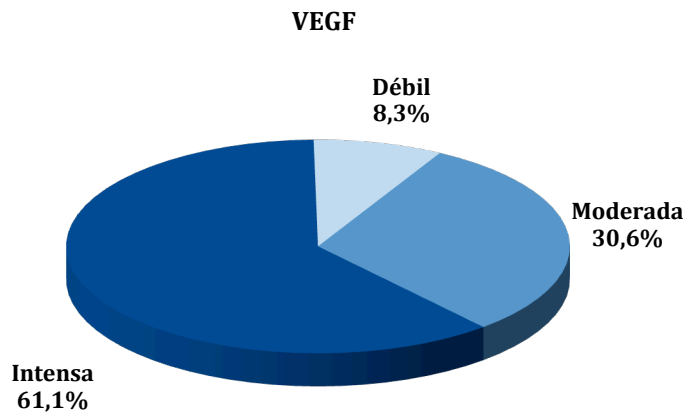
Tabla 45. Distribución de la expresión de Cadherina-E en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA												
CADHERINA E	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No Consta	18	31,6	1	20,0	3	60,0	3	75,0	1	50,0	26	35,6
No	17	29,8	0	0,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	18	24,7
Débil	5	8,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	6,9
moderada	3	5,3	1	20,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	5	6,9
Intensa	14	24,6	3	60,0	1	20,0	1	25,0	0	0,0	19	26,0
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

- **VEGF**

Sólo se analizó la expresión de VEGF en 36 pacientes. Todos los casos expresaron VEGFR: 3 de forma débil, 11 de forma moderada y 22 de forma intensa (figura 42).

Figura 42. Distribución de la expresión de VEGF en la muestra analizada (n=36)



La tabla 46 muestra la distribución de la expresión de VEGF en cada variante histológica.

Tabla 46. Distribución de la expresión de VEGF en función del subtipo histológico

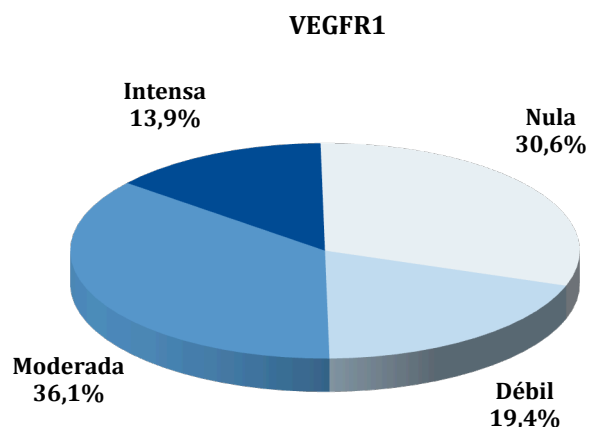
HISTOLOGÍA												
VEGF	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No Consta	29	50,9	1	20,0	3	60,0	3	75,0	1	50,0	37	50,7
No	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Débil	3	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	4,1
moderada	9	15,8	1	20,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	11	15,1
Intensa	16	28,1	3	60,0	2	40,0	0	0,0	1	50,0	22	30,1
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

- **VEGFR1**

Solo se analizó la expresión de VEGFR1 en 36 pacientes. Aproximadamente, la mitad de los pacientes presentó intensidad nula (n=11) o débil (n=7), mientras que

el otro cincuenta por ciento presentó afectación moderada (n=13) o intensa (n=5) (figura 43).

Figura 43. Expresión de VEGFR1 en la muestra analizada (n=36)



La tabla 47 muestra la expresión de VEGFR1 en función de cada subtipo histológico.

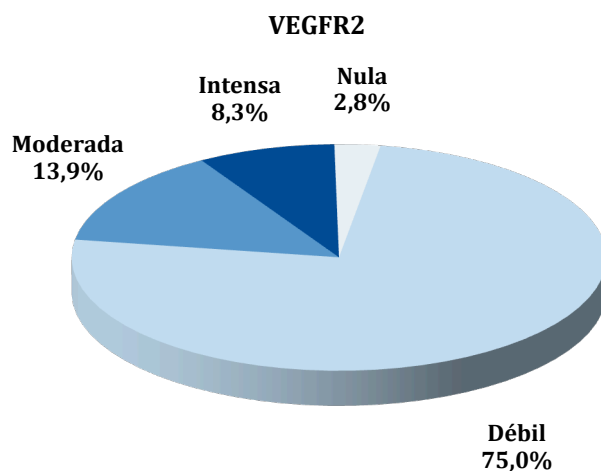
Tabla 47. Distribución de la expresión de VEGFR1 en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA												
VEGFR1	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No Consta	29	50,9	1	20,0	3	60,0	3	75,0	1	50,0	37	50,7
No	11	19,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	11	15,1
Débil	7	12,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	9,6
moderada	7	12,3	3	60,0	1	20,0	1	25,0	1	50,0	13	17,8
Intensa	3	5,3	1	20,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	5	6,8
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

- **VEGFR2**

Solo se analizó la expresión de VEGFR2 en 36 pacientes. Tres de cada cuatro pacientes presentaron expresión débil (n=27). Un único paciente presentó expresión nula de VEGFR2 y el resto presentaron afectación moderada (n=5) o intensa (n=3) (figura 44).

Figura 44. Expresión de VEGFR2 en la muestra analizada (n=36)



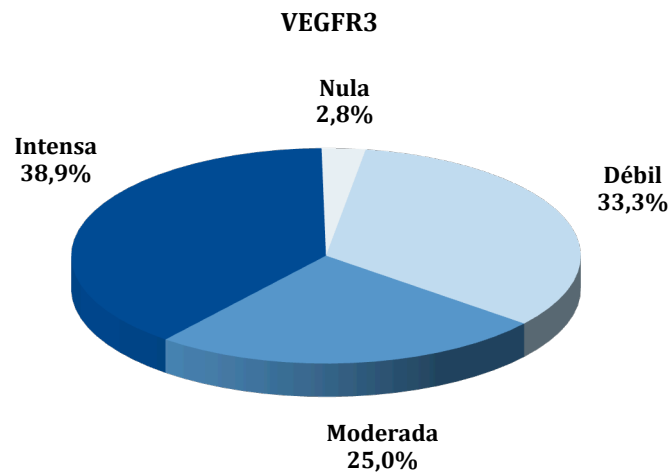
El oncocitoma fue la variante histológica con mayor proporción de expresión de VEGFR2: el 40% de los pacientes (n=2) mostraron expresión moderada, y otro 40% adicional (n=2) presentó expresión intensa. En el quinto paciente no se determinó la expresión de VEGFR2 (tabla 48).

Tabla48. Distribución de la expresión de VEGFR2 en función del subtipo histológico

HISTOLOGÍA													
VEGFR2	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	No Consta	29	50,9	1	20,0	3	60,0	3	75,0	1	50,0	37	50,7
	No	1	1,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4
	Débil	24	42,1	0	0,0	1	20,0	1	25,0	1	50,0	27	37,0
	moderada	3	5,3	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	6,9
	Intensa	0	0,0	2	40,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	3	4,1
	Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

- **VEGFR3**

Sólo se analizó la expresión de VEGFR1 en 36 pacientes. Un paciente presentó expresión nula de VEGFR3, doce presentaron expresión débil, nueve expresión moderada y catorce expresión intensa (figura 45).

Figura 45. Expresión de VEGFR3 en la muestra analizada (n=36)

La tabla 49 muestra la expresión de VEGFR3 en función de cada subtipo histológico.

Tabla 49. Distribución de la expresión de VEGFR3 en función del subtipo histológico

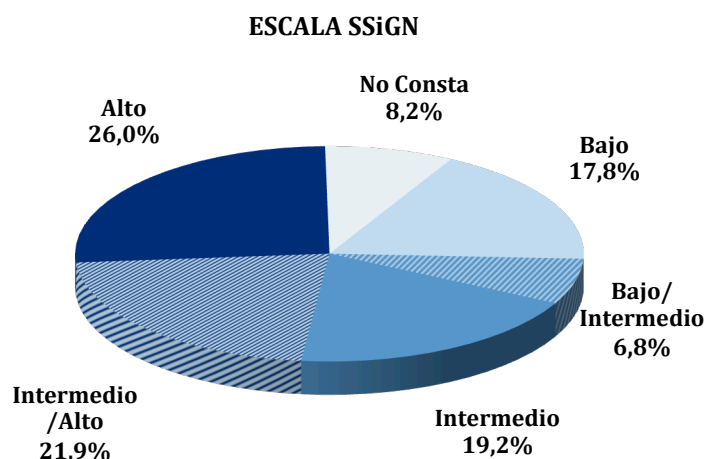
HISTOLOGÍA												
VEGFR3	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No Consta	29	50,9	1	20,0	3	60,0	3	75,0	1	50,0	29	50,9
No	0	0,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4
Débil	11	19,3	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	12	16,4
Moderada	7	12,3	1	20,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	9	12,3
Intensa	10	17,5	2	40,0	1	20,0	0	0,0	1	50,0	14	19,2
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

1.5. ESCALAS PRONÓSTICAS

1.5.1. Escalas SSiGN

El 67,1% de los pacientes (n= 49) representaban un riesgo entre intermedio y alto en la escala SSiGN. El 24,6% presentaba un riesgo bajo (n=13) o bajo/intermedio (n=5) (figura 46).

Figura 46. Distribución de la muestra en función de la escala SSiGN



En todos los subtipos histológicos, más del 70% de los pacientes presentaron un riesgo entre intermedio y alto, excepto en el caso del oncocitoma en el que el 80% de los pacientes presentaba un riesgo bajo o intermedio/bajo (tabla 50).

Tabla 50. Distribución del estado general del pacientes (Escala ECOG) en los distintos subtipos histológicos

HISTOLOGÍA												
ESCALA SSiGN	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No consta	2	3,5	1	20,0	2	40,0	1	25,0	0	0,0	6	8,2
Bajo	11	19,3	2	40,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	13	17,8
Bajo/ Intermedio	4	7,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	6,8
Intermedio	12	21,1	0	0,0	1	20,0	1	25,0	0	0,0	14	19,2
Intermedio/ Alto	15	26,3	0	0,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	16	21,9
Alto	13	22,8	1	20,0	1	20,0	2	50,0	2	100,0	19	26,0
Total	57	100,0	5	100,0	5	100,0	4	100,0	2	100,0	73	100,0

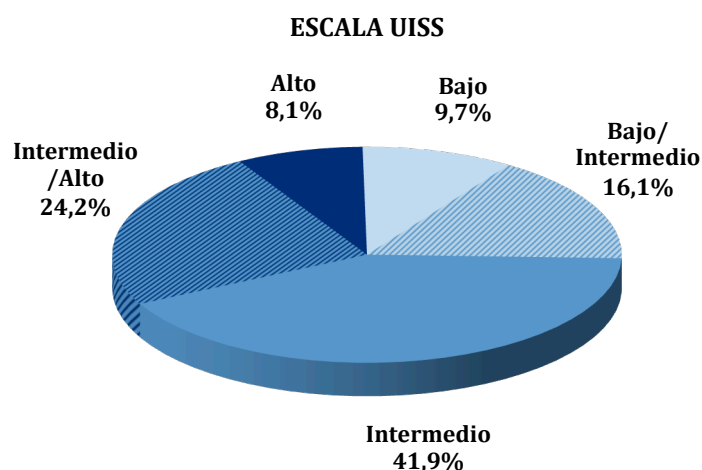
1.5.2. Escalas UISS

- **Enfermedad localizada (N0,M0)**

El 84,9% del total de la muestra presentó enfermedad sin afectación ganglionar ni a distancia (enfermedad localizada). Como se muestra en la figura 47, en este grupo de pacientes <10% presentó un riesgo bajo en la escala UISS, e

igualmente <10% presentó un riesgo alto. Aproximadamente, un 42% de pacientes presentó un riesgo intermedio.

Figura 47. Distribución de la muestra en función de la escala pronóstica UISS para pacientes con enfermedad localizada



De los 62 pacientes con enfermedad localizada, 52 presentaron el subtipo histológico de CCR de células claras, 4 fueron oncocitomas, 4 CCR papilares, 2 CCR cromóforos y no hubo CCR de conductos colectores con enfermedad localizada (N0,M0). La estratificación de riesgo de estos pacientes según la escala UISS está resumida en la siguiente tabla (tabla 51).

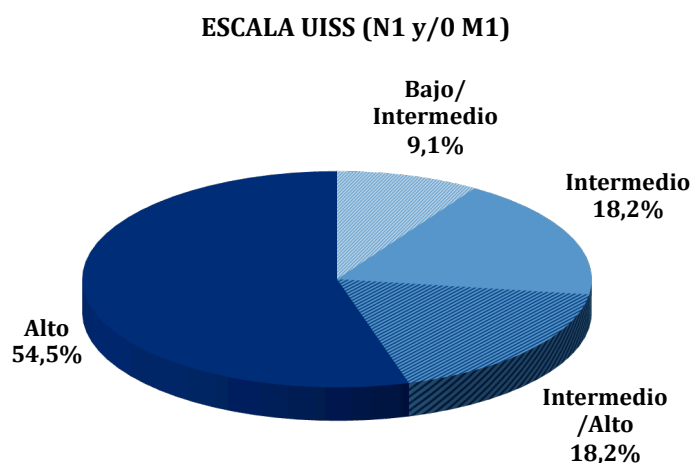
Tabla 51. Estratificación de riesgo, según la escala UISS para enfermedad localizada, según los distintos subtipos histológicos

HISTOLOGÍA												
ESCALA UISS (N0,M0)	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	6	11,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	9,7
Bajo/ Intermedio	4	7,7	4	100,0	1	25,0	1	50,0	0	0,0	10	16,1
Intermedio	23	44,2	0	0,0	2	50,0	1	50,0	0	0,0	26	41,9
Intermedio/ Alto	15	28,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	15	24,2
Alto	4	7,7	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	5	8,1
Total	52	100,0	4	100,0	4	100,0	2	100,0	0	100,0	62	100,0

• **Enfermedad metastásica (N1 o M1)**

Un total de 11 pacientes presentaron enfermedad avanzada por afectación ganglionar (n=4), metastásica (n=3) o de ambas simultáneamente (n=4). En este caso no hubo pacientes de bajo riesgo y más del 50% de los pacientes presentaban un alto riesgo (figura 48).

Figura 48. Distribución de la muestra en función de la escala pronóstica UISS para pacientes con enfermedad avanzada (N1 y/o M1)



La estratificación de riesgo de pacientes con enfermedad metastásica, según la escala UISS , para las distintas variantes histológicas está resumida en la siguiente tabla (tabla 52).

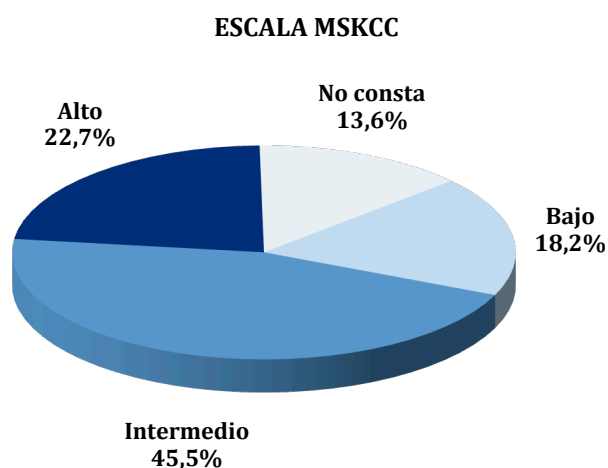
Tabla 52. Estratificación de riesgo, según la escala UISS para enfermedad avanzada, según los distintos subtipos histológicos

HISTOLOGÍA												
ESCALA UISS (N1 y/o M1)	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Bajo/ Intermedio	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	9,1
Intermedio	1	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	2	18,2
Intermedio/ Alto	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	2	18,2
Alto	4	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0	6	54,4
Total	5	100,0		100,0	1	100,0	2	100,0	2	100,0	11	100,0

1.5.3. Escala MSKCC

De los 22 pacientes que presentaron metástasis al diagnóstico o con la evolución, según la escala pronóstica MSKCC, 4 presentaban un riesgo bajo, 10 un riesgo intermedio, y 5 un riesgo alto. En 3 pacientes no se pudo determinar el valor de la escala MSKCC (figura 49).

Figura 49. Distribución de la muestra en función de la escala MSKCC



Entre los pacientes con metástasis al diagnóstico (n=7), el 57,1% (n=4) presentó un riesgo alto en la escala MSKCC, y el 35,1% (n=2) un riesgo intermedio. No hubo pacientes con riesgo bajo.

Como se aprecia en la tabla 53, exceptuando los pacientes metastásicos con CCR de células claras, que mantuvieron unas proporciones equivalentes al total de la muestra, los pacientes con oncocitoma (n=1) o CCR papilar (n=1) presentaron un riesgo intermedio, mientras que los pacientes con CCR cromóforo (n=1) o CCR de conductos colectores (n=1) presentaron un riesgo alto.

Tabla 53. Estratificación de riesgo, según la escala UISS para enfermedad avanzada, según los distintos subtipos histológicos

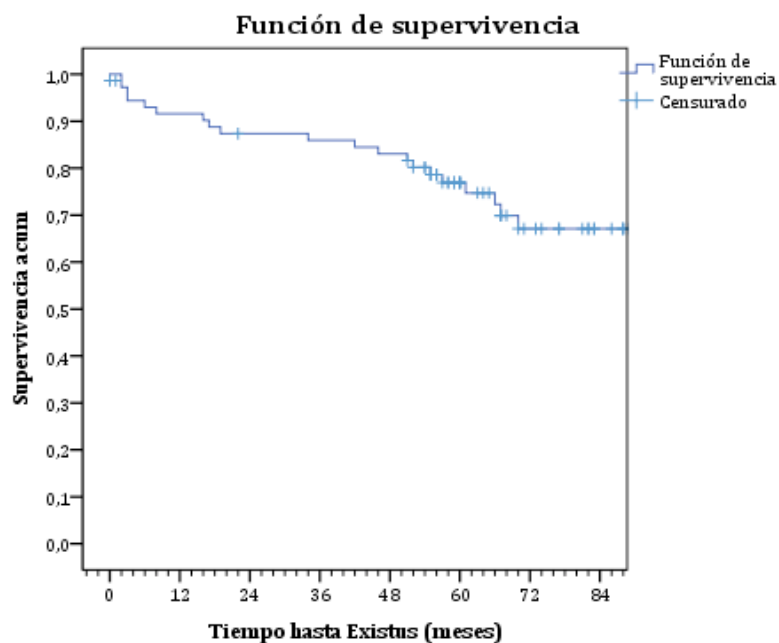
HISTOLOGÍA												
ESCLA MSKCC	CÉLULAS CLARAS		ONCOCITOMA		PAPILAR		CROMÓFOBO		CONDUCTOS COLECTORES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
No consta	3	16,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	13,6
Bajo	4	22,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	18,2
Intermedio	8	44,4	1	100,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	10	45,5
Alto	3	16,6	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0	5	22,7
Total	18	100,0	1	100,0	1	100,0	1	100,0	1	100,0	22	100,0

1.6. SUPERVIVENCIA

1.6.1. Supervivencia global (SG)

Un total de 20 pacientes fallecieron durante el estudio, siendo la supervivencia global a los 5 años (60 meses) del 76,9%, y a los 96 meses del 67,1% (figura 50).

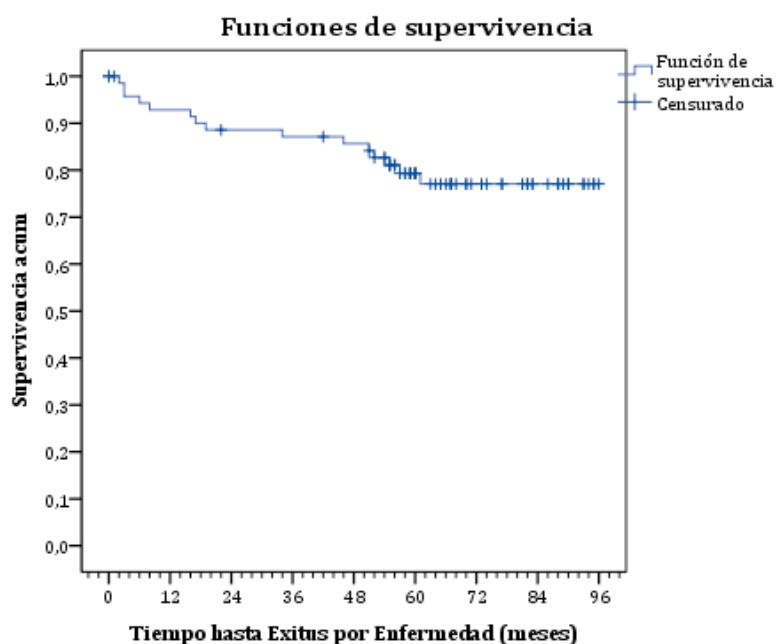
Figura 50. Gráfica de supervivencia global



1.6.2. Supervivencia cáncer específica (SCE)

Un total de 15 pacientes fallecieron por la enfermedad, siendo la supervivencia cáncer específica a los 5 años (60 meses) del 79,3%, y a los 96 meses del 77,0% (figura 51).

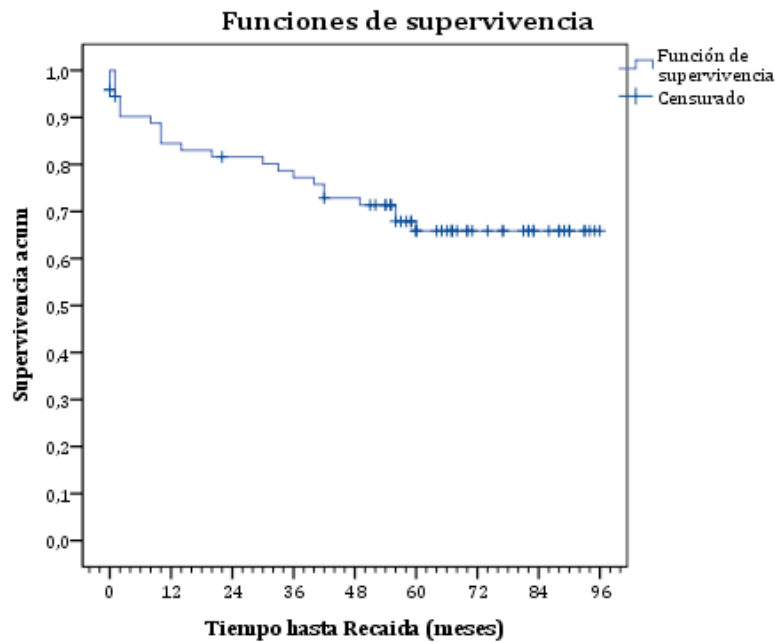
Figura 51. Gráfica de supervivencia cáncer específica



1.6.3. Supervivencia libre de progresión (SLP)

La enfermedad progresó en 23 pacientes, por lo que la supervivencia libre de progresión tanto a los 5 años (60 meses) como al finalizar el estudio (96 meses) fue del 65,9% (figura 52).

Figura 52. Gráfica de supervivencia libre de progresión



2. ESTUDIO ESTADÍSTICO INFERENCIAL

2.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA-CAIX

2.1.1. Supervivencia global (SG)

- **Total de la muestra (n=73)**

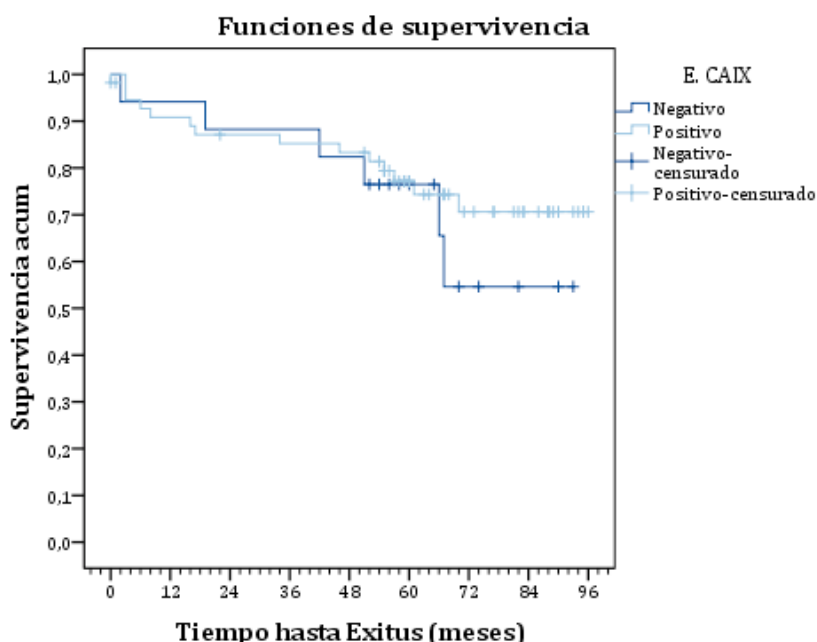
La supervivencia a los 5 años (60 meses) según la expresión de CAIX es la siguiente:

- CAIX Negativa: SG = 76,5%.
- CAIX Positiva: SG = 77,2%.

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no hay diferencias significativas en la supervivencia global en función de la expresión positiva o negativa de CAIX (p-valor=0,535).

Igualmente, en la figura 53 se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta la muerte en función de la expresión de CAIX. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,503; p-valor=0,478).

Figura 53. Curvas de supervivencia global en función de la expresión de CAIX en el total de la muestra



- **CCR Células Claras (n=57)**

La supervivencia a los 5 años (60 meses) en los pacientes con CCR de células claras en función de CAIX es la siguiente:

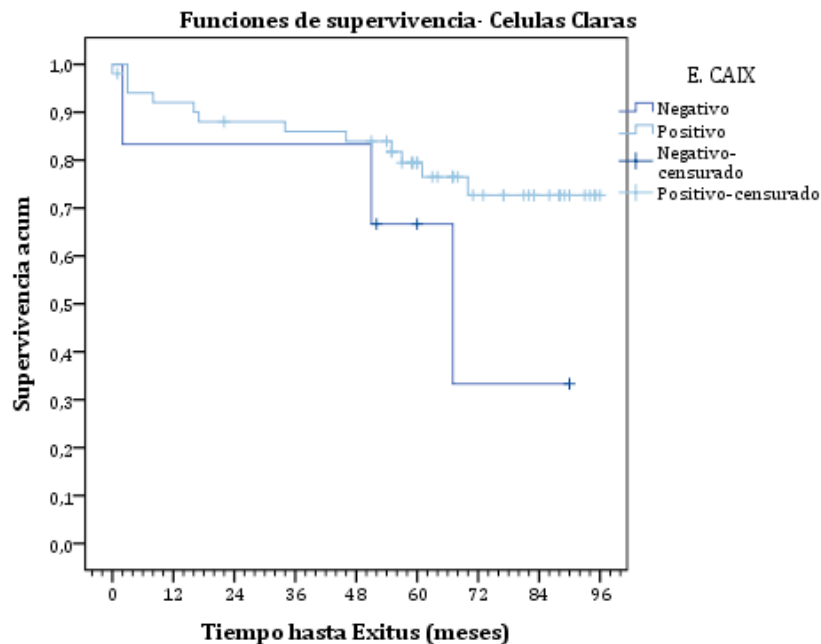
- CAIX Negativa: SG = 66,7%.
- CAIX Positiva: SG = 79,5%.

En el grupo de células claras tampoco se evidencia asociación entre la expresión de CAIX y la supervivencia global mediante la prueba exacta de Fisher (p-valor=0,180).

En la figura 54 se aprecia descriptivamente que entre los grupos podrían existir diferencias en el tiempo hasta la muerte en función de la expresión de CAIX.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), no encontrando diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,503; p-valor=0,478).

Figura 54. Curvas de la supervivencia global en función de la expresión de CAIX, en el subgrupo de pacientes con variante histológica de células claras



2.1.2. Supervivencia cáncer específica (SCE)

- **Total de la muestra (n=73)**

La supervivencia cáncer específica a los 5 años (60 meses) según la expresión de CAIX es la siguiente:

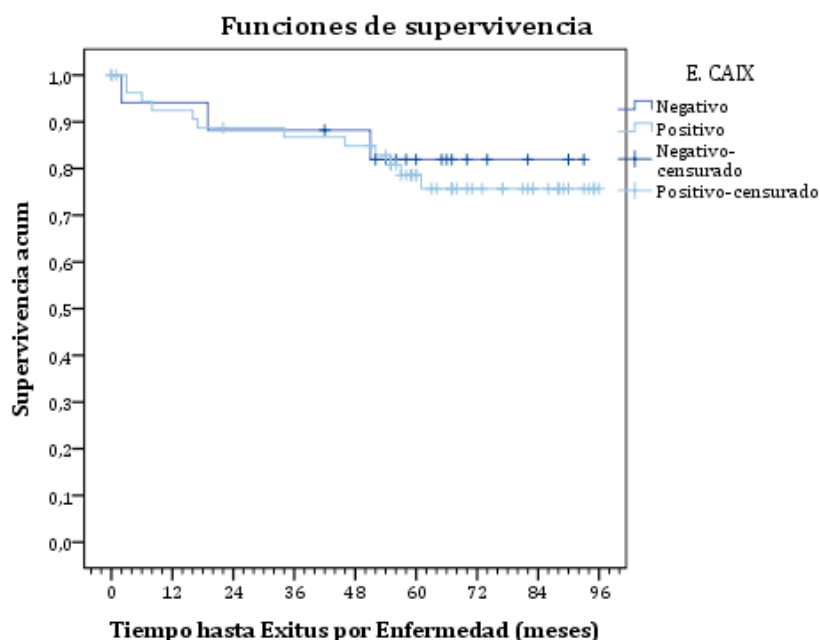
- CAIX negativa: SCE = 81,9%.
- CAIX positiva: SCE = 78,6%.

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no hay diferencias significativas en la supervivencia cáncer específica en función de la expresión de CAIX (p-valor=1,000).

Asimismo, en la figura 55 de las curvas de supervivencia se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta la

muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), confirmando que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,113; p-valor=0,737).

Figura 55. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la expresión de CAIX en el total de la muestra



- **CCR Células Claras (n=57)**

La supervivencia a los 5 años (60 meses) en los pacientes con ccCCR según la expresión de CAIX es la siguiente:

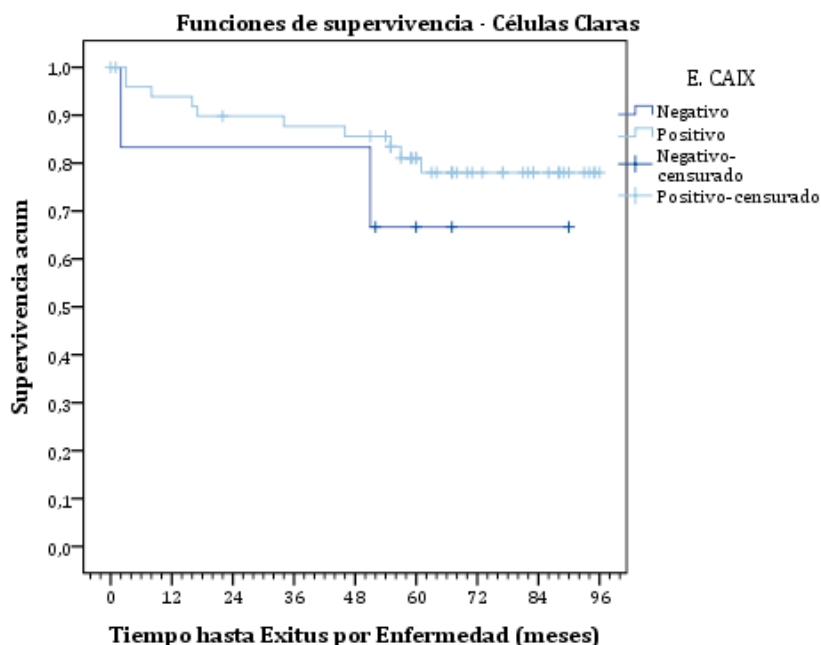
- CAIX Negativa: SCE = 66,7%.
- CAIX Positiva: SCE = 81,0%.

En estos pacientes tampoco se evidencia asociación entre la expresión de CAIX y la supervivencia cáncer específica mediante la prueba exacta de Fisher (p-valor=0,596).

En la figura 56 se aprecia descriptivamente que entre los grupos podrían existir diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad en función de la expresión de CAIX. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha

realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,750; p-valor=0,386).

Figura 56.Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la expresión de CAIX en el subgrupo de pacientes con variante histológica de células claras



2.1.3. Supervivencia libre de progresión (SLP)

- **Total de la muestra (n=73)**

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años (60 meses) en función de la expresión de CAIX es la siguiente:

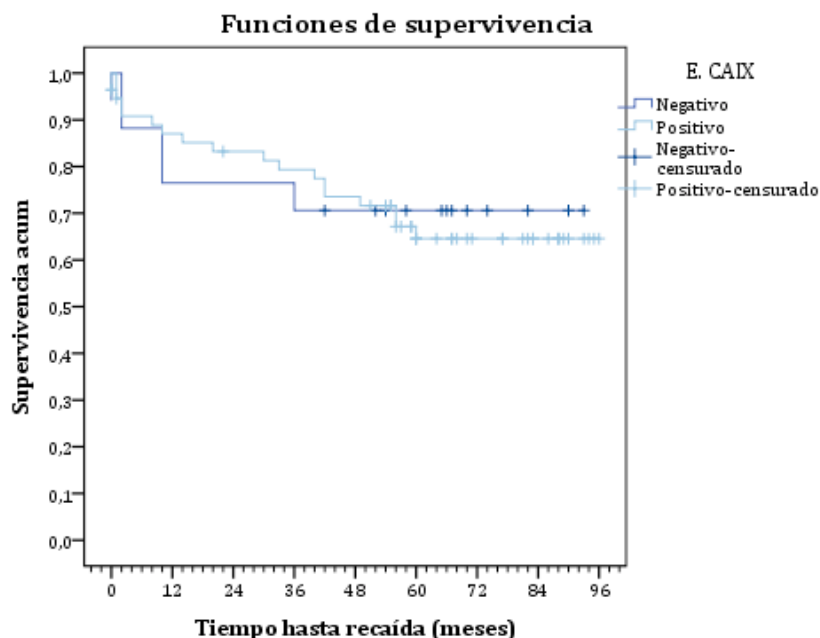
- CAIX Negativa: SLE = 70,6%.
- CAIX Positiva: SLE = 64,6%.

Mediante la prueba Chi-Cuadrado de Pearson se observa que no hay diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión en función de la expresión de CAIX (p-valor=1,000).

En la figura 57 se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta la recaída en función de la expresión de CAIX. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de

Mantel-Haenszel, concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,033; p-valor=0,856).

Figura 57. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la expresión de CAIX en el total de la muestra



- **CCR Células Claras (n=57)**

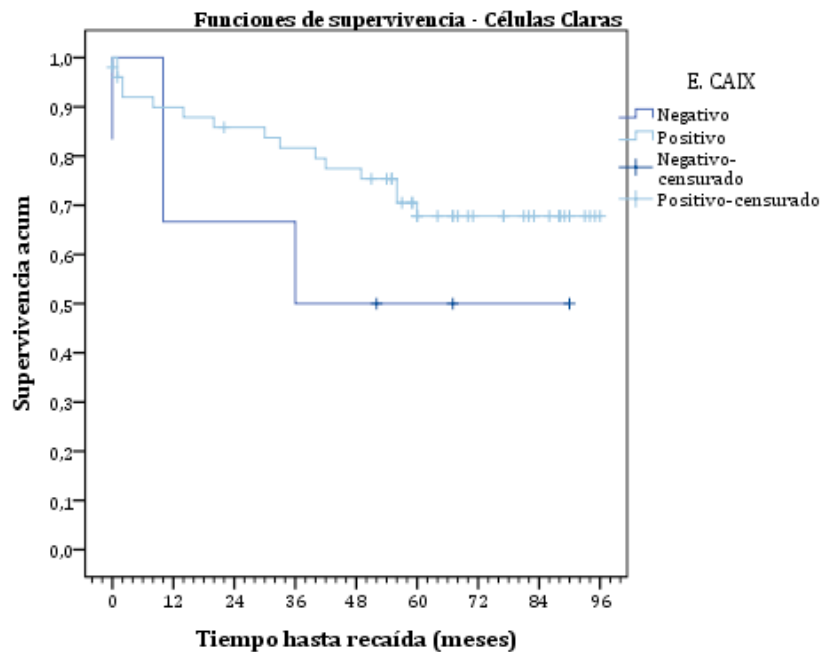
La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (60 meses) en los pacientes cuyo tipo histológico sea células claras es la siguiente:

- CAIX Negativa: SLP = 50,0%.
- CAIX Positiva: SLP = 67,8%.

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión CAIX y la supervivencia libre de progresión en los pacientes con variante histológica de células claras (p-valor=0,368).

En la figura 58 se aprecia descriptivamente que entre los grupos podrían existir diferencias en el tiempo hasta la progresión en función de la expresión de CAIX. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,496; p-valor=0,221).

Figura 58. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la expresión de CAIX, en el subgrupo de pacientes con variante histológica de células claras



2.2. SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA (SCE) - OTROS FACTORES

Análisis de supervivencia para determinar qué otras variables influyen en la supervivencia cáncer específica (SCE) en los pacientes con CCR (n=73).

2.2.1. Tamaño tumoral

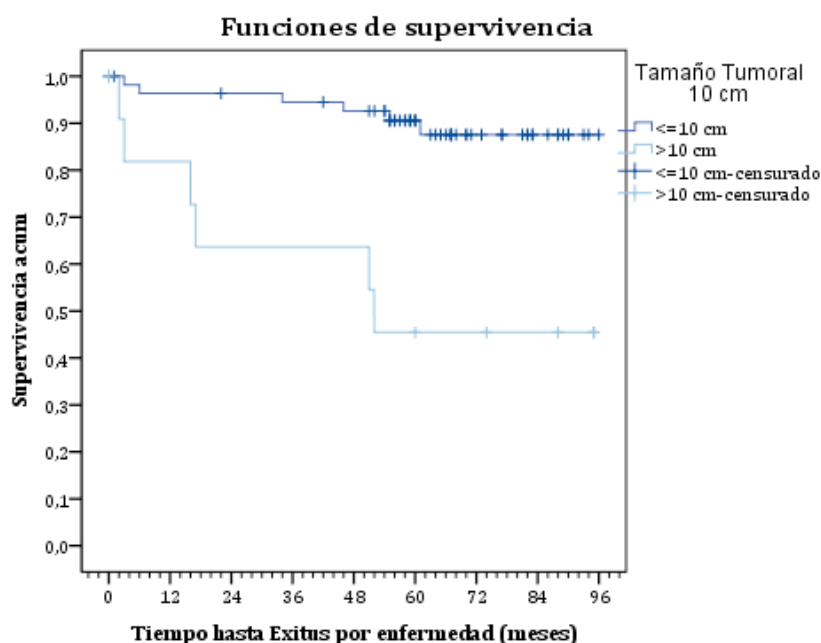
Al ser tamaño tumoral una variable cuantitativa, para poder aplicar Kaplan-Meier, ha sido necesario agruparla en intervalos. El punto de corte óptimo ha sido "tamaño tumoral ≤ 10 cm "versus" tamaño tumoral > 10 cm".

La supervivencia cáncer específica a los 5 años (60 meses) en función del tamaño tumoral es la siguiente:

- Tamaño tumoral ≤ 10 cm: SCE = 90,6%.
- Tamaño tumoral > 10 cm: SCE = 45,5%.

En la figura 59 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **sí hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=14,205; p-valor=0,000). Por tanto, los pacientes con tamaño tumoral >10 presentan peor supervivencia cáncer específica.

Figura 59. Curvas de supervivencia cáncer específica en función del tamaño tumoral



2.2.2. Tumor primario (T)

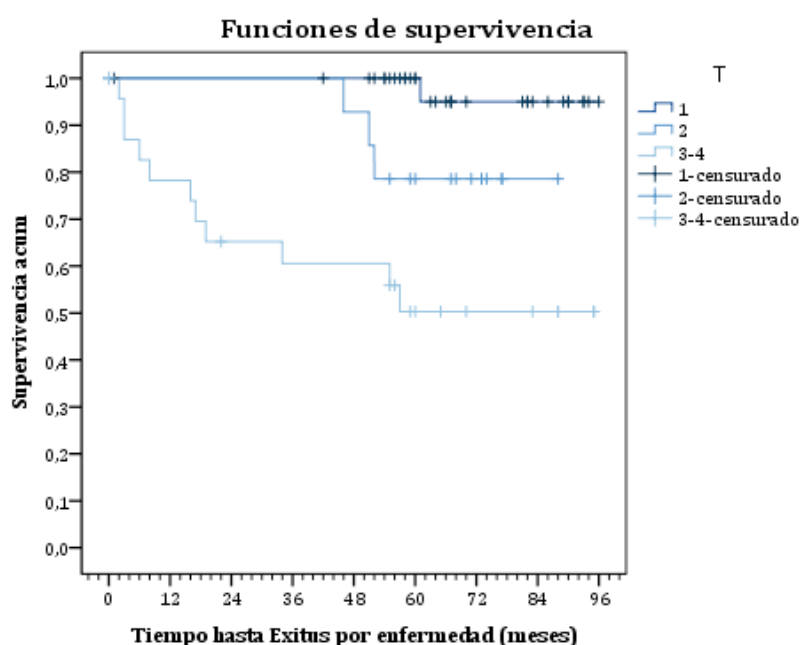
Debido a la distribución de pacientes entre los distintos niveles de T se ha decidido a trabajar la variable agrupando los estadios localmente avanzados (T3 y T4).

La supervivencia cáncer específica a los 5 años (60 meses) en función del tumor primario es la siguiente:

- T1: SCE = 100%.
- T2: SCE = 78,6%.
- T3-T4: SCE = 50,3%.

En la figura 60 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **sí hay diferencias significativas** entre los grupos. A mayor grado de T menor supervivencia cáncer específica (estadístico=18,189; p-valor=0,000).

Figura 60. Curvas de supervivencia cáncer específica en función del tumor primario (T)



2.2.3. Afectación ganglionar (N)

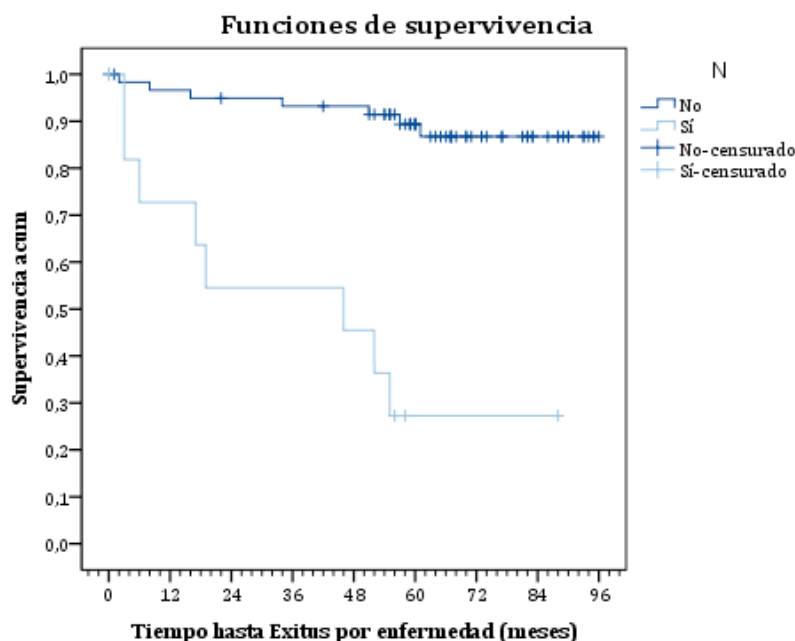
Debido a la distribución de pacientes entre los distintos niveles de afectación ganglionar, se ha decidido agrupar los pacientes con afectación ganglionar (ya sea al diagnóstico o con evolución) denominándolos conjuntamente "Sí".

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según la afectación ganglionar (N) es la siguiente:

- No: SCE = 89,4%.
- Sí: SCE = 27,3%.

En la figura 61 se aprecia descriptivamente que entre los dos grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) tendencia lineal, concluyendo que **sí hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=28,792; p-valor=0,000). La supervivencia es inferior para aquellos pacientes que presentan afectación ganglionar respecto a aquellos que no la presentan.

Figura 61. Curvas de supervivencia y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica, en función de la afectación ganglionar ("Sí", "No")



2.2.4. Metástasis (M)

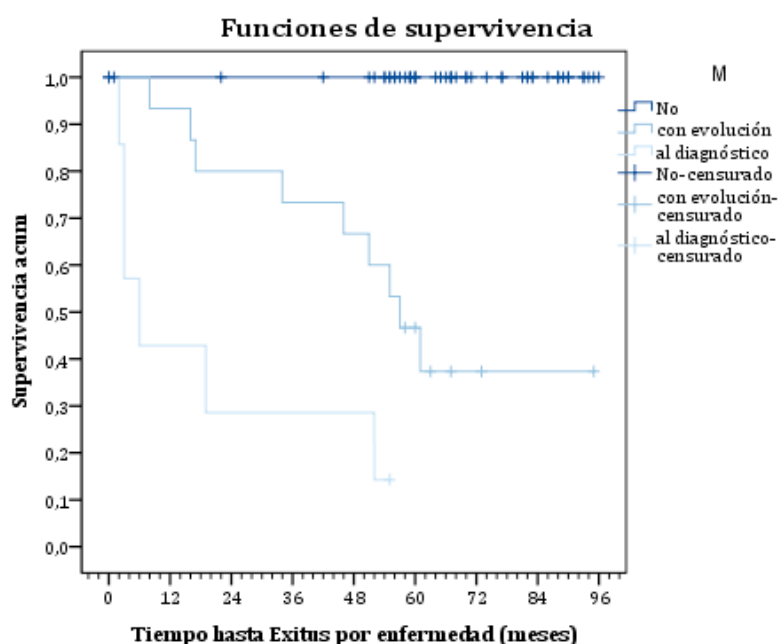
La supervivencia a los 5 años (60 meses) en función del desarrollo de metástasis es la siguiente:

- Sin metástasis: SCE = 100%.
- Metástasis con evolución: SCE = 46,7%.
- Metástasis al diagnóstico: SCE = 14,3%.

En la figura 62 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta

conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **sí hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=67,760; p-valor=0,000). Los pacientes con metástasis al diagnóstico presentan significativamente menor SCE que aquellos que las desarrollan con la evolución (estadístico=5,869; p-valor=0,015), y aún menor que aquellos que no las presentan (estadístico=63,444; p-valor=0,000). La SCE también es significativamente menor en aquellos pacientes que desarrollan metástasis con la evolución respecto a aquellos que no presentan metástasis (estadístico=37,599; p-valor=0,000).

Figura 62. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la afectación metastásica



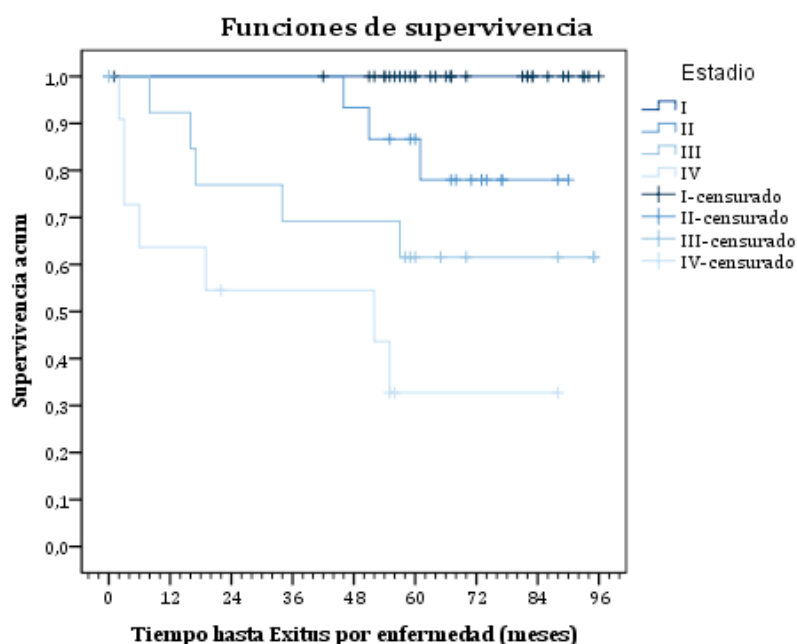
2.2.5. Estadio

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según el estadio es la siguiente:

- Estadio I: SCE = 100%.
- Estadio II: SCE = 86,7%.
- Estadio III: SCE = 61,5%.
- Estadio IV: SCE = 32,7%.

En la figura 63 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=28,065; p-valor=0,000). A mayor estadio peor supervivencia cáncer específica.

Figura 63. Curvas de supervivencia cáncer específica en función del estadio



2.2.6. Grado nuclear

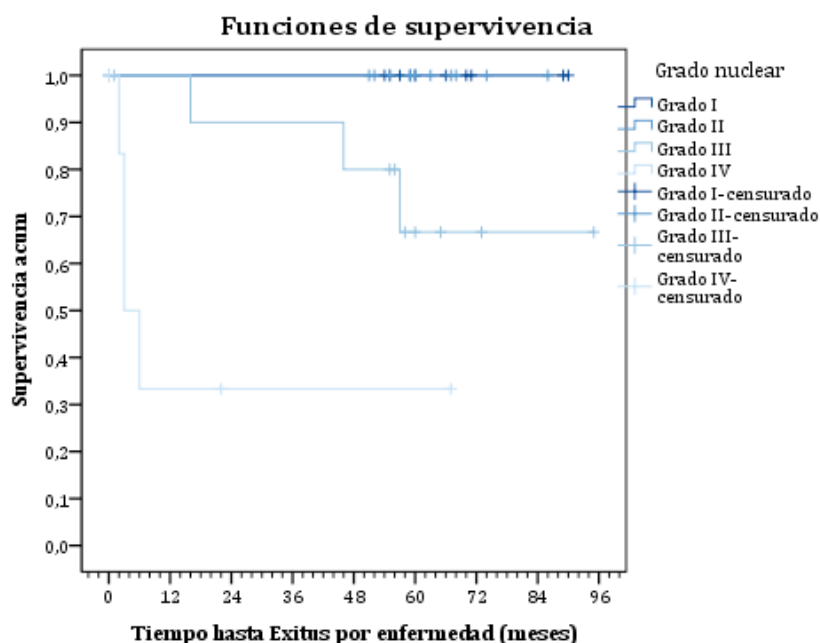
La supervivencia a los 5 años (60 meses) según el grado nuclear es la siguiente:

- Grado nuclear 1: SCE= 100%.
- Grado nuclear 2: SCE= 100%.
- Grado nuclear 3: SCE= 66,7%.
- Grado nuclear 4: SCE= 33,3% .

En la figura 64 se aprecia descriptivamente que los grupos I y II se superponen, y entre estos y el resto de grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte

por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=15,658; p-valor=0,000). A mayor grado nuclear menor SCE, exceptuando los grados I y II entre los que no existen diferencias.

Figura 64. Curvas de supervivencia cáncer específica en función del grado nuclear



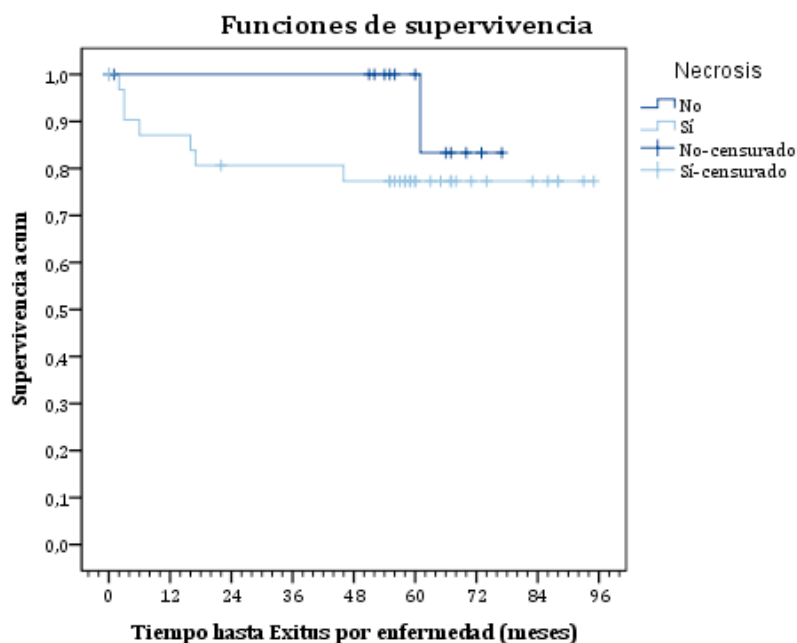
2.2.7. Necrosis tumoral

La supervivencia a los 5 años (60 meses) según la presencia o no de necrosis es la siguiente:

- Sin necrosis: SCE = 100,0%.
- Con necrosis: SCE = 77,3%

En el gráfico de las curvas de supervivencia (figura 65), se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,208; p-valor=0,272).

Figura 65. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica en función de la necrosis tumoral ("Sí", "No")



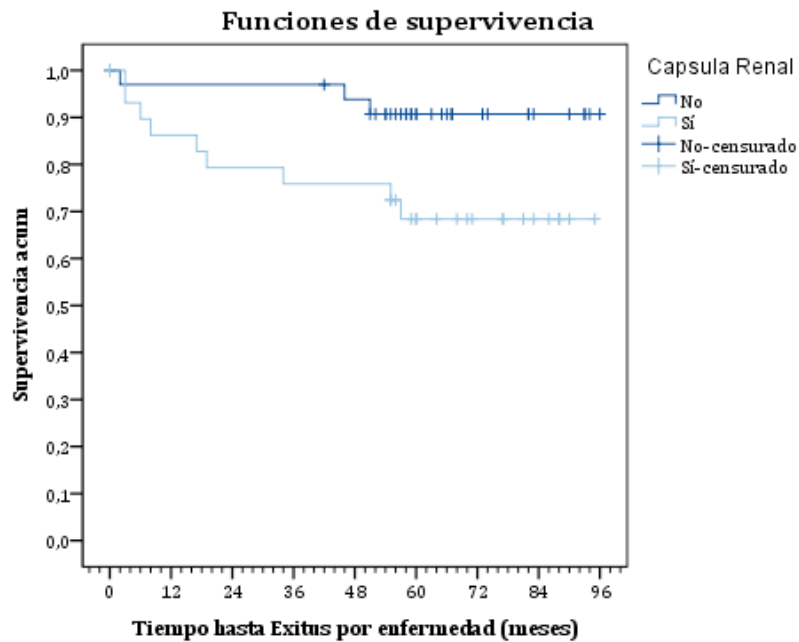
2.2.8. Afectación capsular

La supervivencia a los 5 años (60 meses) en función de la afectación de la cápsula renal es la siguiente:

- Sin afectación: SCE = 90,7%.
- Con afectación: SCE = 68,4%.

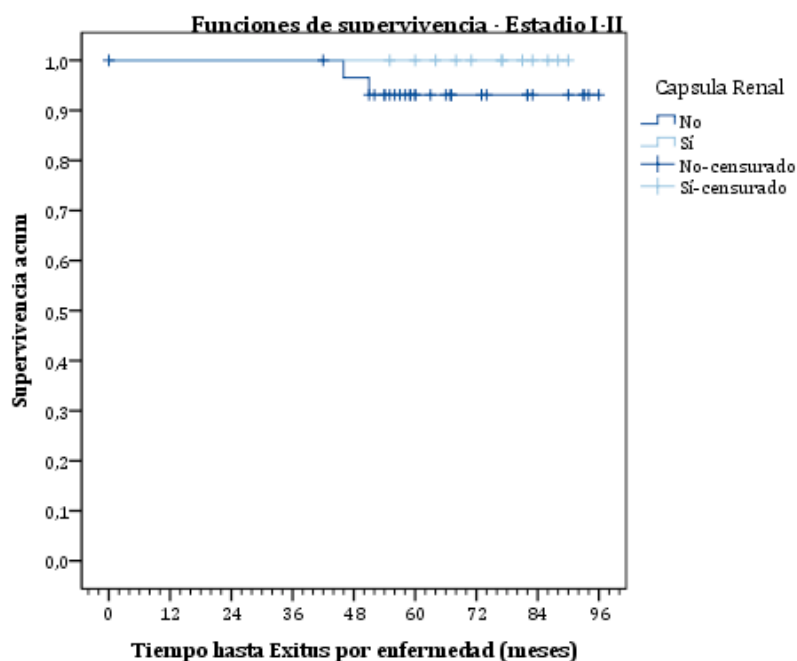
En la figura 66 se aprecia descriptivamente que entre los dos grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **sí hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=4,501; p-valor=0,034). La SCE es menor en aquellos pacientes con afectación de la cápsula renal.

Figura 66. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la afectación de la cápsula renal



Al realizar el análisis en el subgrupo de pacientes con enfermedad localizada (estadios I y II), en el gráfico de las curvas de supervivencia (figura 67) se aprecia descriptivamente que no existen diferencias en el tiempo hasta muerte por enfermedad en función de la afectación capsular. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,842; p-valor=0,359).

Figura 67. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica en función de la afectación capsular (“Sí”, “No”) en estadios localizados (I y II)



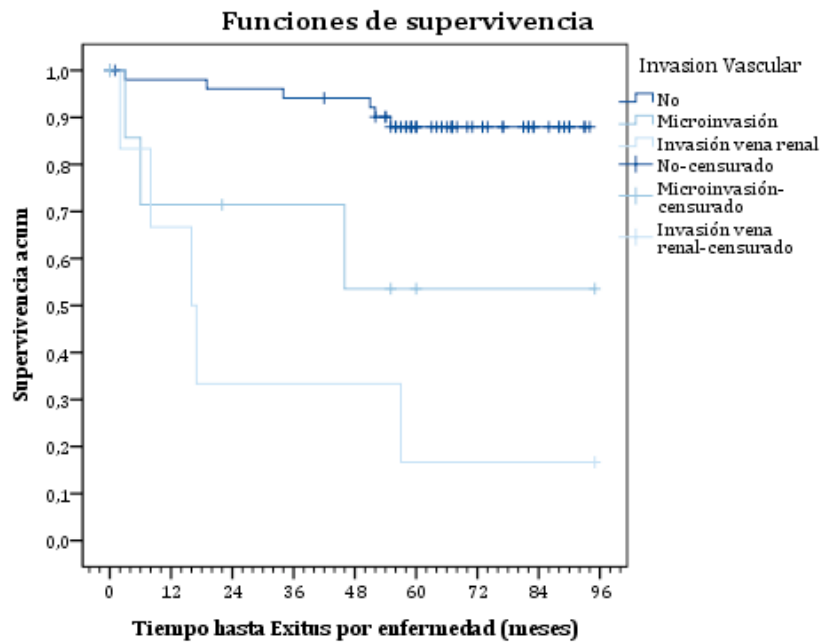
2.2.9. Afectación vascular

La supervivencia a 5 años (60 meses) en función de la afectación vascular ha sido la siguiente:

- Sin invasión vascular: SCE = 88,0%.
- Microinvasión vascular: SCE = 53,6%.
- Invasión de vena renal: SCE = 16,7%.

En la figura 68 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **sí hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=27,940; p-valor=0,000). A mayor grado de afectación vascular peor SCE, si bien las diferencias entre la microinvasión y la invasión de la vena renal no son estadísticamente significativas (estadístico=1,180; p-valor=0,277).

Figura 68. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la afectación vascular

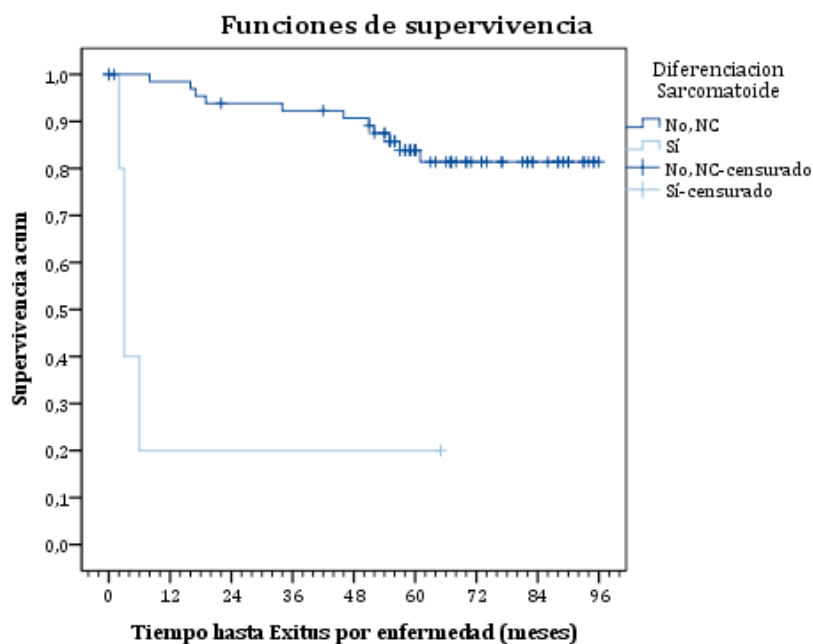


2.2.10. Diferenciación sarcomatoide

La supervivencia a los 5 años (60 meses) en función de la presencia de diferenciación sarcomatoide es la siguiente:

- Sin diferenciación sarcomatoide o no consta: SCE = 83,9%.
- Con diferenciación sarcomatoide: SCE = 20,0%.

En la figura 69, se aprecia descriptivamente que entre los dos grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que **sí hay diferencias significativas** entre los dos grupos (estadístico=32,161; p-valor=0,000). La supervivencia es menor en pacientes con diferenciación sarcomatoide.

Figura 69. Curvas de supervivencia cáncer específica en función de la diferenciación sarcomatoide

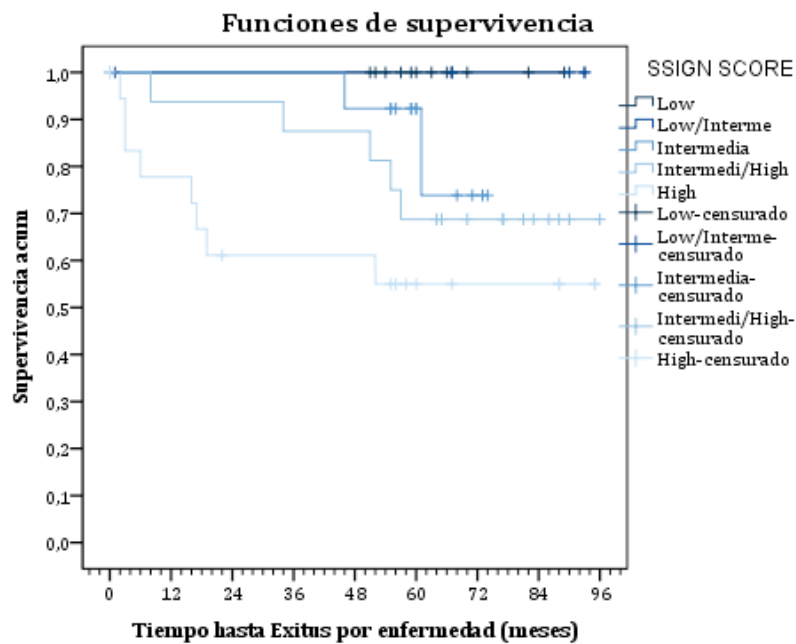
2.2.11. Escala SSIGN

La supervivencia a los 5 años (60 meses) en función de la escala SSIGN es la siguiente:

- Bajo riesgo: SCE = 100%.
- Riesgo bajo/intermedio: SCE = 100%.
- Riesgo intermedio: SCE = 92,3%.
- Riesgo intermedio/alto: SCE = 68,8%.
- Riesgo alto: SCE = 55,0%.

En la figura 69 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=10,923; p-valor=0,001). Por tanto, a mayor grado en la escala SSIGN la SCE es inferior.

Figura 70. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica en función de la escala SSiGN



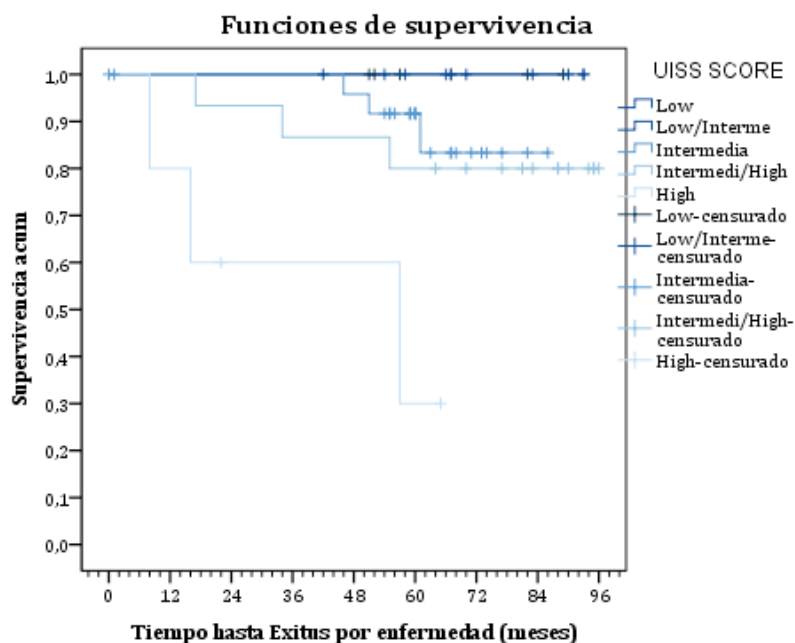
2.2.12. Escala UISS (N0,M0)

La supervivencia a los 5 años (60 meses) en función de la escala UISS para pacientes no metastásicos es la siguiente:

- Bajo riesgo: SCE = 100%.
- Riesgo bajo/intermedio: SCE = 100%.
- Riesgo intermedio: SCE = 91,7%.
- Riesgo intermedio/alto: SCE = 80%.
- Riesgo alto: SCE = 30,0%.

En la figura 71 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=8,976; p-valor=0,003). En el caso de pacientes con enfermedad localizada (N0, M0) a mayor grado en la escala UISS menor SCE.

Figura 71. Curvas de supervivencia cáncer específica de pacientes con enfermedad localizada (N0, M0) en función de la escala UISS



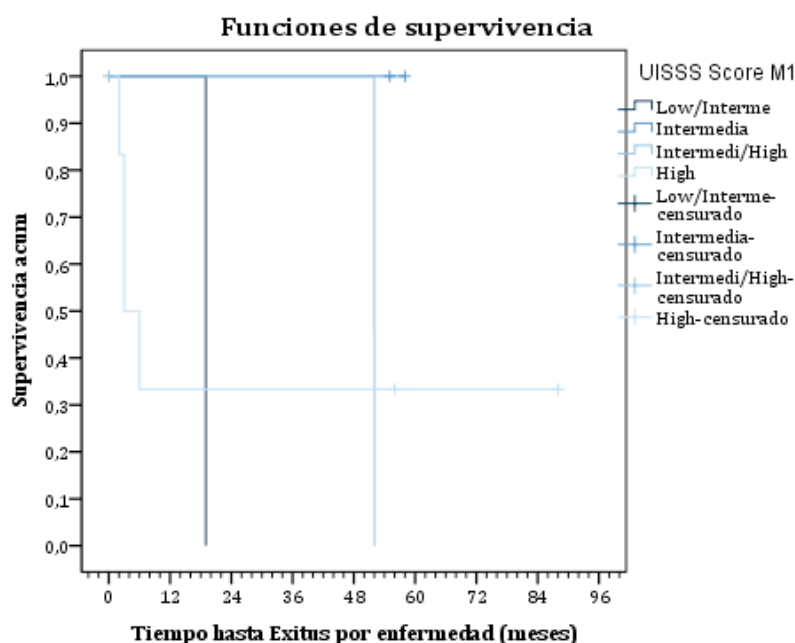
2.2.13. Escala UISS (N1 y/o M1)

La supervivencia a los 5 años (60 meses) en función de la escala UISS para pacientes metastásicos es la siguiente:

- Bajo riesgo: SCE = no existen pacientes.
- Riesgo bajo/intermedio: SCE = 0%.
- Riesgo intermedio: SCE = 100%.
- Riesgo intermedio/alto: SCE = 0%.
- Riesgo alto: SCE = 33,3%.

En la figura 72 se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad, en pacientes con enfermedad metastásica (N1 y/o M1). Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=0,643; p-valor=0,423).

Figura 72. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica de pacientes con enfermedad avanzada (N1 y/o M1), en función de la escala UISS



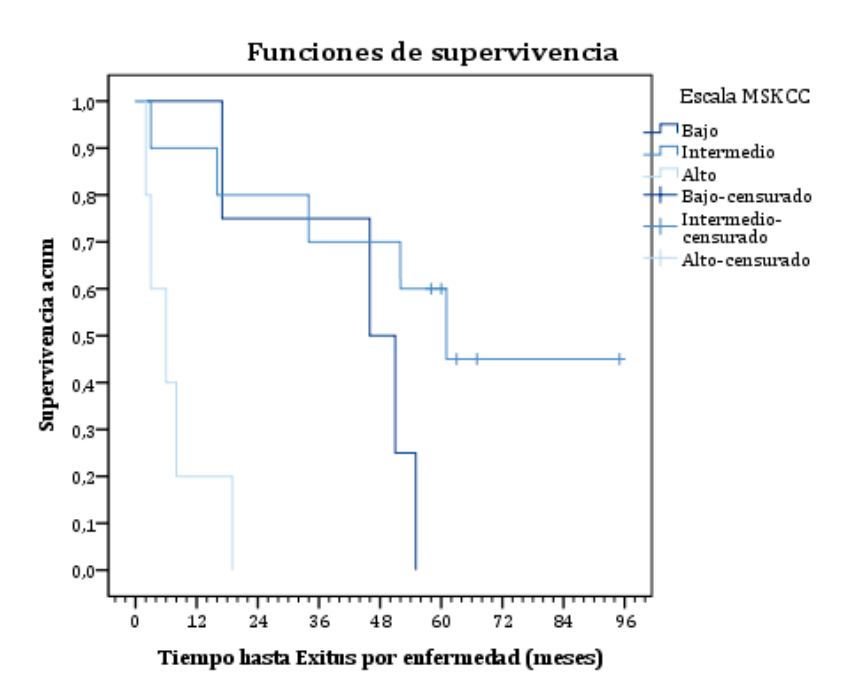
2.2.14. Escala MSKCC

La supervivencia a los 5 años (60 meses) en función de la escala MSKCC para pacientes metastásicos (N1 y/o M1) es la siguiente:

- Bajo riesgo: SCE = 0%.
- Riesgo intermedio: SCE = 60%.
- Riesgo alto: SCE = 0%.

En la figura 73 se aprecia descriptivamente que entre los grupos parecen existir diferencias en el tiempo hasta la muerte por enfermedad. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) suponiendo tendencia lineal, concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=2,044; p-valor=0,153). Al comparar los grupos dos a dos se concluye que los pacientes del grupo de alto riesgo tienen **significativamente peor SCE** que los grupos de bajo riesgo (estadístico=5,693; p-valor=0,017) y riesgo intermedio (estadístico=10,603; p-valor=0,001). No existen diferencias significativas entre los pacientes en el grupo de riesgo bajo e intermedio (estadístico=2,783; p-valor=0,095).

Figura 73. Curvas de Kaplan-Meier y tabla correspondiente para la supervivencia cáncer específica de pacientes con enfermedad metastásica, en función de la escala MSKCC



2.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) - OTROS FACTORES

Análisis de supervivencia para determinar que otras variables influyen en la progresión de los pacientes con CCR (n=73).

2.3.1. Tumor primario (T)

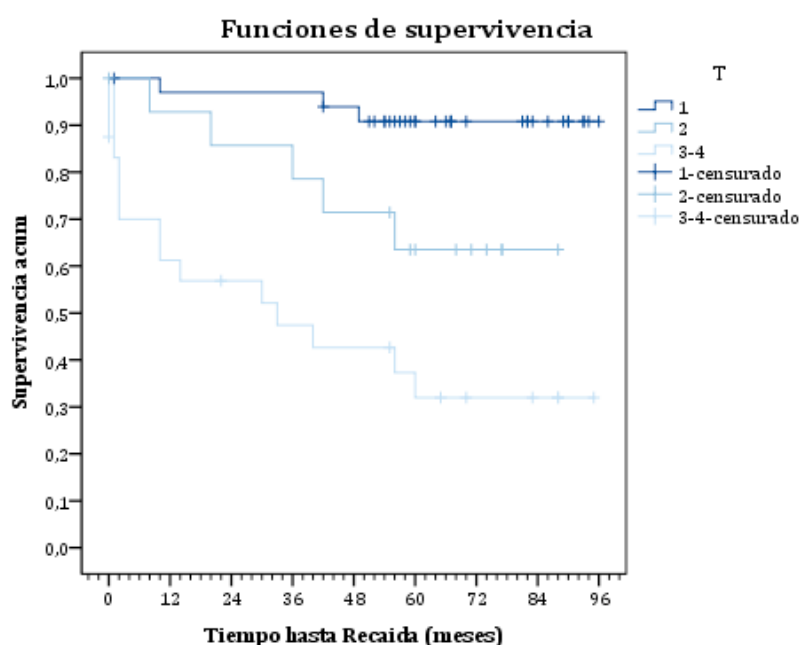
Debido a la distribución de pacientes entre los distintos niveles de T se ha decidido a trabajar la variable agrupando los valores 3 y 4.

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función del tumor primario es la siguiente:

- T1: SLP = 90,8%.
- T2: SLP = 63,5%.
- T3-T4: SLP = 32,0%.

En la figura 74 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=23,354; p-valor=0,000). Por tanto, a mayor tumor primario peor supervivencia libre de progresión.

Figura 74. Curvas de supervivencia libre de progresión en función del tumor primario (“T1”, “T2”, “T3-T4”)



2.3.2. Afectación ganglionar (N)

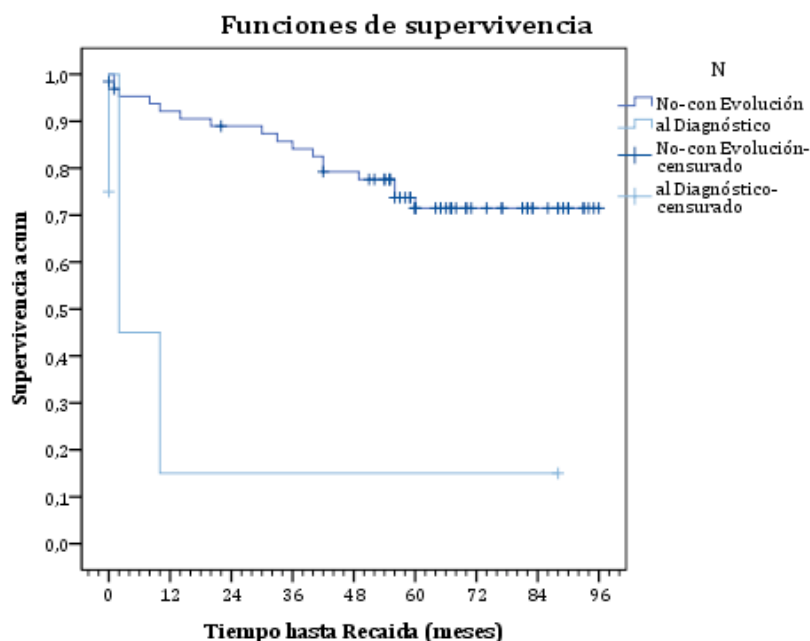
Se ha evaluado la SLP en función de la afectación ganglionar al diagnóstico, por lo que se han agrupado dentro de la categoría “No” los pacientes sin afectación ganglionar y aquellos que la han presentado con la evolución. Los que presentaron afectación ganglionar al diagnóstico se han incluido en la categoría “Sí”.

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función de la afectación ganglionar es la siguiente:

- No: SLP = 71,5%.
- Sí: SLP = 15,0%.

En la figura 75 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=25,012; p-valor=0,000). Por tanto, los pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico presentan peor supervivencia libre de progresión que aquellos que o no la presentan o la desarrollan con la evolución.

Figura 75. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la afectación ganglionar al diagnóstico ("Sí", "No")



2.3.3. Metástasis (M)

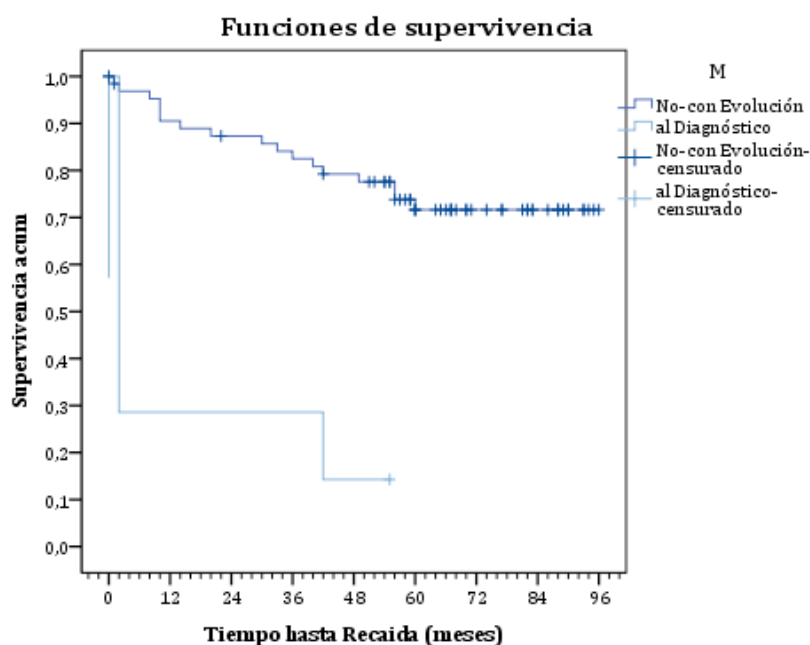
Se ha evaluado la SLP en función de la afectación metastásica al diagnóstico, por lo que se han agrupado dentro de la categoría "No" los pacientes sin afectación metastásica y aquellos que la han presentado con la evolución. Los que presentaron afectación metastásica al diagnóstico se han incluido en la categoría "Sí".

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función de la afectación metastásica es la siguiente:

- No: SLP = 71,6%.
- Sí: SLP = 14,3%.

En la figura 76 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=28,273; p-valor=0,000). Por tanto, los pacientes con afectación metastásica al diagnóstico presentan peor supervivencia libre de progresión que aquellos que o no la presentan o la desarrollan con la evolución.

Figura 76. Curvas de supervivencia libre de progresión, en función de la afectación metastásica al diagnóstico ("Sí", "No")



2.3.4. Estadío

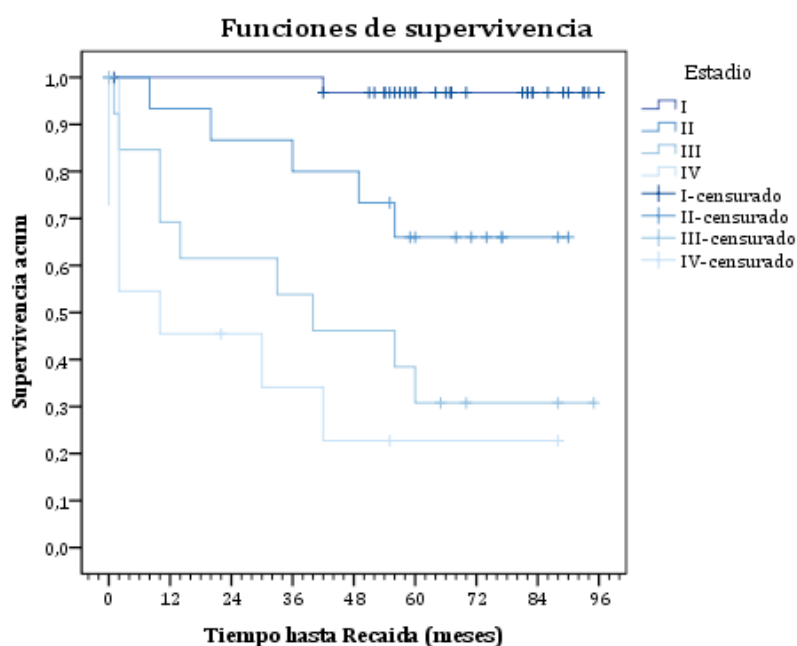
La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) según el estadio es la siguiente:

- Estadío I: SLP = 96,8%.
- Estadío II: SLP = 66,0%.

- Estadio III: SLP = 30,8%.
- Estadio IV: SLP = 2,7%.

En la figura 77 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=37,307; p-valor=0,000). Por tanto, a mayor estadio, peor supervivencia libre de progresión.

Figura 77. Curvas de supervivencia libre de progresión en función del estadio ("I", "II", "III", "IV")



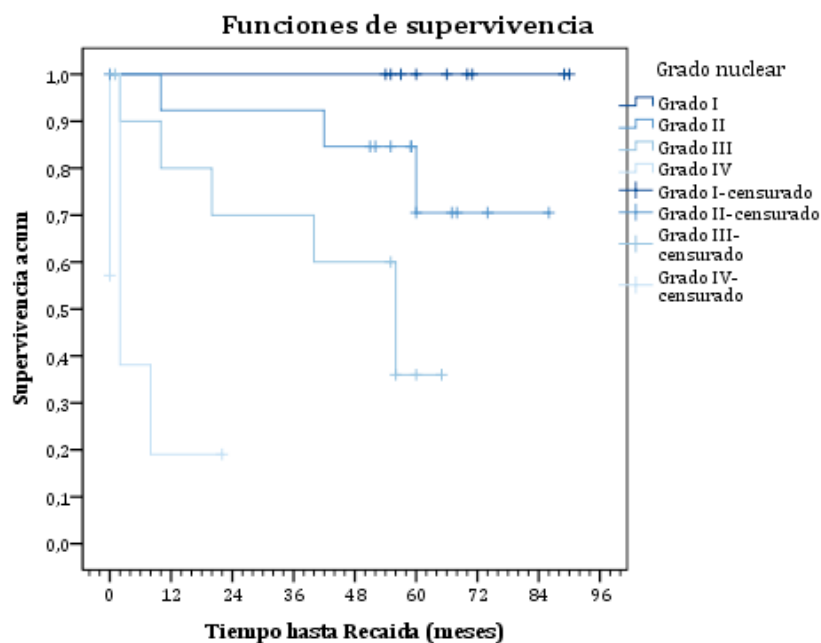
2.3.5. Grado nuclear

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) según el grado nuclear es la siguiente:

- Grado nuclear 1: SLP = 100%.
- Grado nuclear 2: SLP = 70,5%.
- Grado nuclear 3: SLP = 36,0%.
- Grado nuclear 4: SLP = 19,0%.

En la figura 78 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=21,834; p-valor=0,000). Por tanto, a mayor grado nuclear, peor supervivencia libre de progresión.

Figura 78. Curvas de supervivencia libre de progresión en función del estadio ("1", "2", "3", "4")



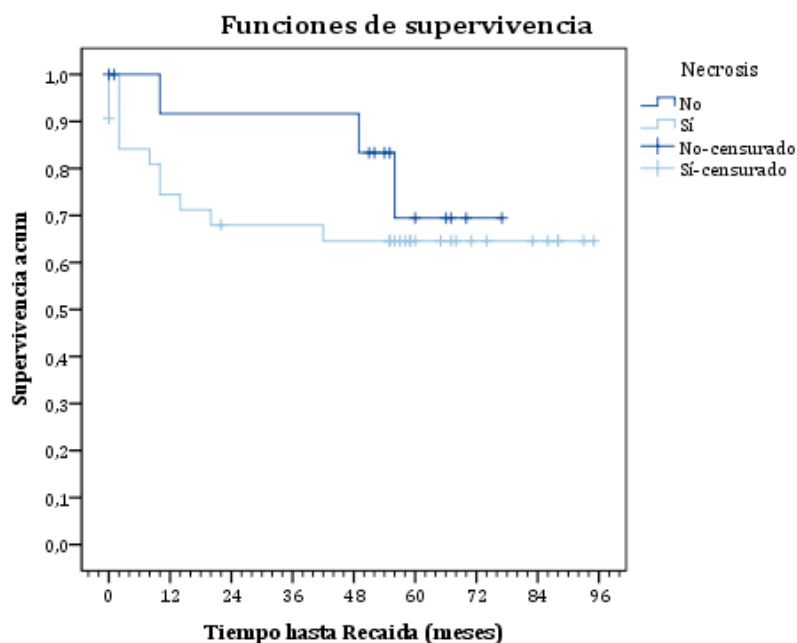
2.3.6. Necrosis tumoral

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) según la presencia o no de necrosis tumoral es la siguiente:

- No: SLP = 69,4%.
- Sí : SLP = 64,6%.

En la figura 79 se aprecia descriptivamente que entre los grupos podrían existir diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=0,704; p-valor=0,401).

Figura 79. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la presencia de necrosis (“No”, “Sí”)



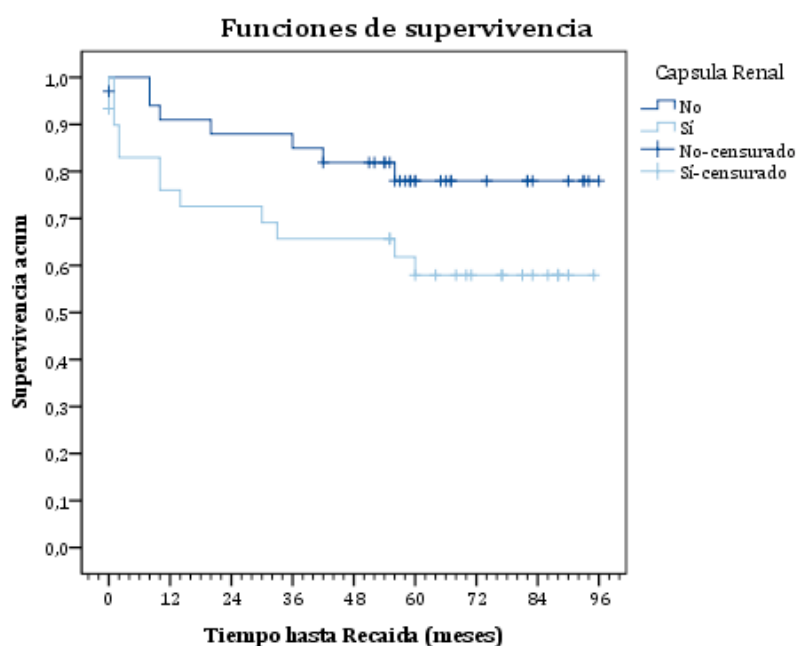
2.3.7. Afectación capsular

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función de la afectación de la cápsula renal es la siguiente:

- No: SLP = 78,0%.
- Sí: SLP = 58,0%.

En la figura 80 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=2,864; p-valor=0,091).

Figura 80. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la afectación capsular (“No”, “Sí”)



También se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), para el subgrupo de pacientes con enfermedad localizada (estadios I y II), concluyendo que en este subgrupo tampoco hay diferencias significativas en la SLP en función de la afectación capsular (estadístico=2,234; p-valor=0,135).

2.3.8. Afectación vascular

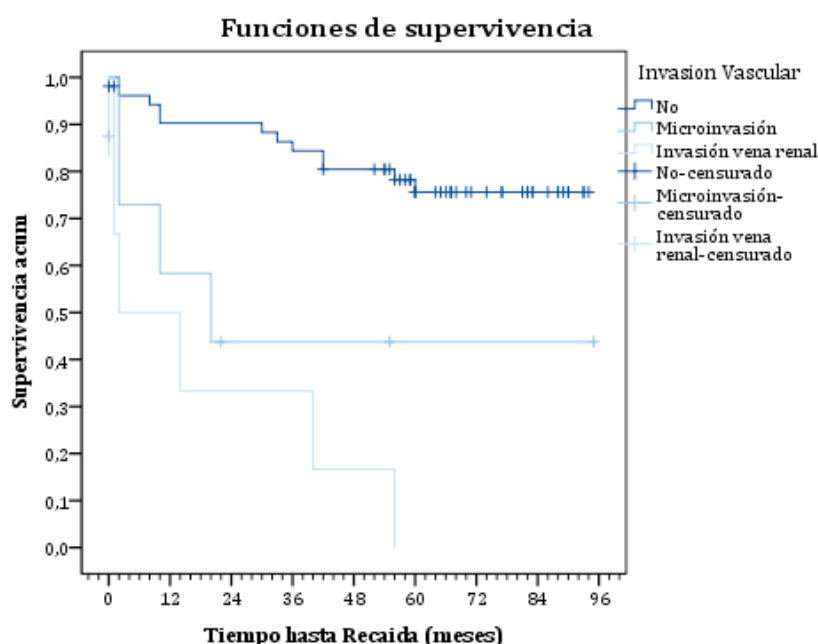
La supervivencia libre de progresión a 5 años (60 meses) en función de la afectación vascular ha sido la siguiente:

- Sin invasión vascular: SCE = 75,6%.
- Microinvasión vascular: SCE = 43,7%.
- Invasión de vena renal: SCE = 0,0%.

En la figura 81 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=28,869; p-valor=0,000). Comparando los grupos dos a dos se obtiene que los pacientes sin afectación vascular tienen mejor SLP que los pacientes con microinvasión vascular

(estadístico=7,225; p-valor=0,007) y que los pacientes con invasión vena renal (estadístico=29,155; p-valor=0,000). Sin embargo, no existen diferencias significativas en la SLP entre los pacientes con microinvasión y los pacientes con invasión vena renal (estadístico=1,318; p-valor=0,251).

Figura 81. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la afectación vascular (“No”, “microinvasión”, “invasión de la vena renal”)



2.3.9. Diferenciación sarcomatoide

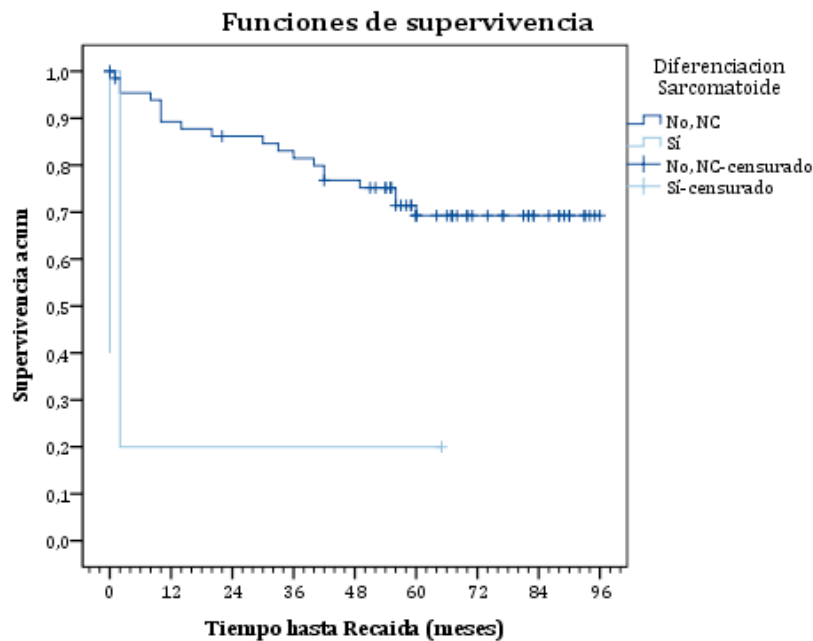
La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función de la diferenciación sarcomatoide es la siguiente:

- No (o no consta): SLP = 69,3%.
- Sí: SLP = 20,0%.

En la figura 82 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=18,895; p-valor=0,000). Por tanto, la supervivencia libre de

progresión es inferior para el grupo de pacientes con diferenciación sarcomatoide respecto al grupo de pacientes que no la presenta (o en los que no consta).

Figura 82. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la diferenciación sarcomatoide (“No o no consta”, “Sí”)



2.3.10. Escala SSIGN

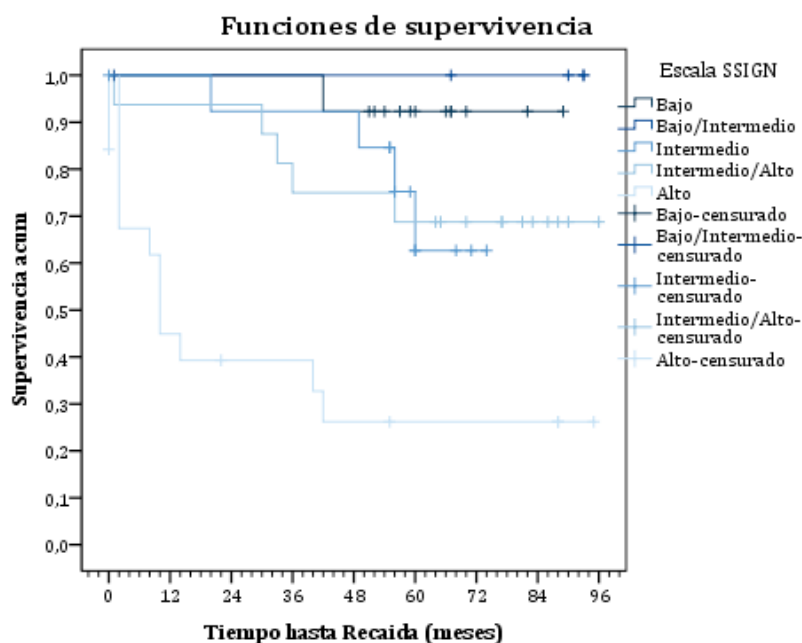
La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función de la escala SSIGN es la siguiente:

- Riesgo bajo: SLP = 92,3%.
- Riesgo bajo/intermedio: SLP = 100%.
- Riesgo intermedio: SLP = 62,7%.
- Riesgo intermedio/alto: SLP = 80,0%.
- Riesgo alto: SLP = 26,2%.

En la figura 83 se aprecia descriptivamente que entre los grupos podrían existir diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos

(estadístico=17,147; p-valor=0,000). Por tanto, a mayor grado en la escala SSIGN peor supervivencia libre de progresión.

Figura 83. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la Escala SSIGN



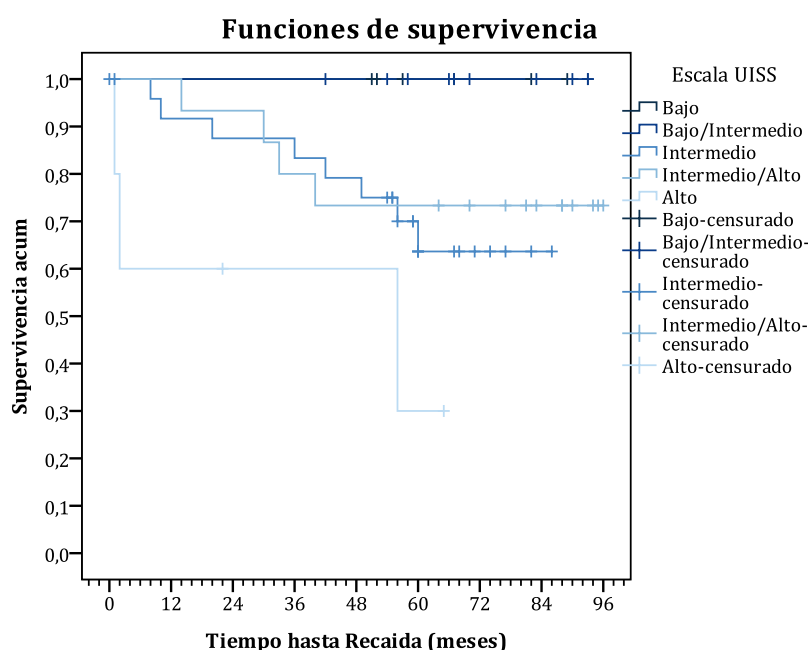
2.3.11. Escala UISS (N0, M0)

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función de la escala UISS para pacientes no metastásicos es la siguiente:

- Riesgo bajo: SLP = 100%.
- Riesgo bajo/intermedio: SLP = 100%.
- Riesgo intermedio: SLP = 63,6%.
- Riesgo intermedio/alto: SLP = 73,3%.
- Riesgo alto: SLP = 30%.

En la figura 84 se aprecia descriptivamente que entre los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=7,219; p-valor=0,007). Por tanto, para pacientes no metastásicos (N0, M0), a mayor grado en la escala UISS peor supervivencia libre de progresión.

Figura 84. Curvas de supervivencia libre de progresión, en función de la Escala UISS para pacientes no metastásicos (N0, M0)



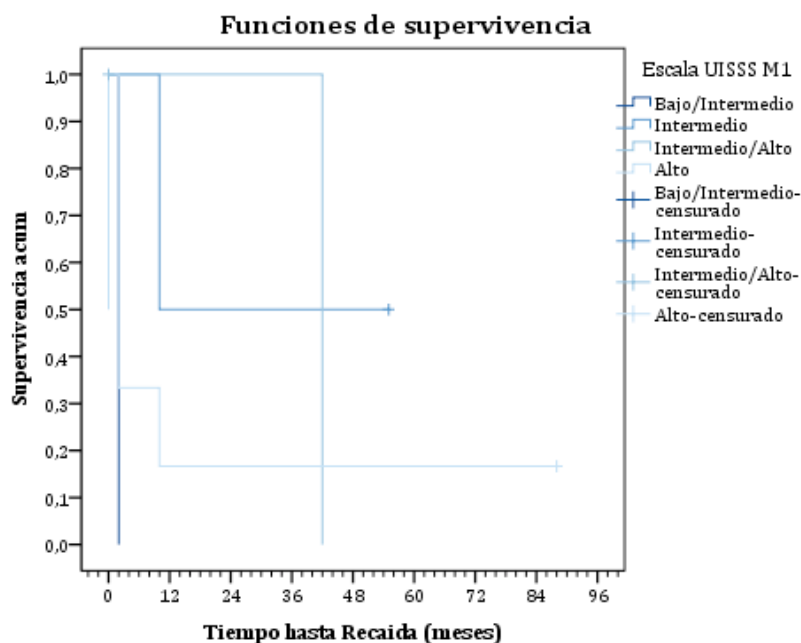
2.3.12. Escala UISS (N1 y/o M1)

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función de la escala UISS para pacientes metastásicos es la siguiente:

- Riesgo bajo: SLP = no existen pacientes.
- Riesgo bajo/intermedio: SLP = 0.
- Riesgo intermedio: SLP = 50%.
- Riesgo intermedio/alto: SLP = 0%.
- Riesgo alto: SLP = 16,7%.

En la figura 85 se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=0,465; p-valor=0,495).

Figura 85. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la Escala UISS para pacientes metastásicos (N1 y/o M1)



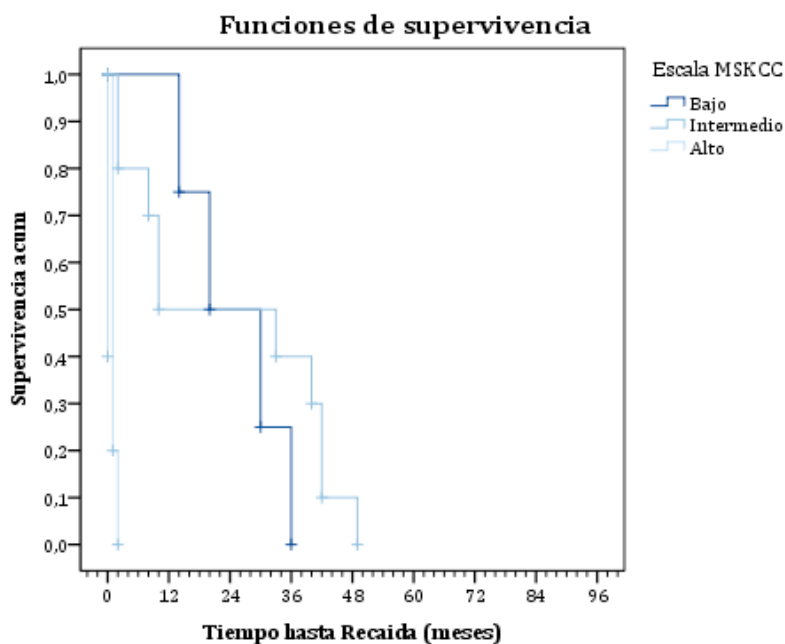
2.3.13. Escala MSKCC

La supervivencia libre de progresión a los 5 años (60 meses) en función de la escala MSKCC para pacientes metastásicos es la siguiente:

- Riesgo bajo: SLP = 0 %.
- Riesgo intermedio: SLP = 0%.
- Riesgo alto: SLP = 0%.

En la figura 86 se aprecia descriptivamente que entre los grupos parecen existir diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel suponiendo tendencia lineal, concluyendo que **hay diferencias significativas** entre los grupos (estadístico=19,495; p-valor=0,000). Por tanto, para pacientes no metastásicos (N0,M0), a mayor grado en la escala UISS peor supervivencia libre de progresión.

Figura 86. Curvas de supervivencia libre de progresión en función de la Escala MSKCC



En el gráfico de las curvas de supervivencia se aprecia descriptivamente que entre alguno de los grupos existen diferencias en el tiempo hasta recaída. Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha realizado el contraste de Mantel-Haenszel, concluyendo que hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=19,495; p-valor=0,000). Comparando los grupos dos a dos se obtiene que la SLP es significativamente inferior para los pacientes en el grupo de riesgo alto respecto a los pacientes en el grupo de riesgo bajo (estadístico=8,360; p-valor=0,004) e intermedio (estadístico=13,952; p-valor=0,0010). No existiendo diferencias significativas entre los pacientes de riesgo intermedio y bajo (estadístico=0,402; p-valor=0,526).

2.4. RELACIÓN DE CAIX CON OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Análisis estadístico para determinar si existe relación entre la expresión de CAIX y la expresión de otros marcadores anatómicos, clínicos, patológicos y moleculares del CCR, tanto en el total de la muestra (n=73) como en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (n=57).

2.4.1. Tamaño tumoral

- **Total de la muestra (n=73)**

Considerando la variable tamaño tumoral como una variable cuantitativa, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas entre el tamaño tumoral y la expresión de CAIX (p-valor=0,480).

Se ha comprobado que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y el tamaño tumoral mayor de 10 cm al aplicar la prueba exacta de Fisher (p-valor=0,278). (Tabla 54).

Tabla 54. Relación entre la expresión de CAIX y el tamaño tumoral >10 cm

E. CAIX	TAMAÑO TUMORAL			Significación Fisher
	≤10	>10	Total	
Negativo	11 73,3 %	4 26,7 %	15 100,0 %	0,278
Positivo	46 85,2 %	8 14,8 %	54 100,0 %	
TOTAL	57	12	69	

- **CCR células claras (n=57)**

Considerando la variable tamaño tumoral como una variable cuantitativa, mediante la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes se observa que no existen diferencias significativas entre el tamaño tumoral y la expresión de CAIX en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,296).

En este caso, si consideramos como punto de corte tamaño tumoral igual a 10 cm, mediante la prueba exacta de Fisher sí se evidencia una **asociación significativa** entre la expresión positiva de CAIX y un tamaño tumoral menor o igual a 10 cm en los pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,049) (tabla 55).

Tabla 55. Relación entre la expresión de CAIX y el tamaño tumoral(>10 cm) en los pacientes con ccCCR

CAIX	TAMAÑO TUMORAL			Significación Fisher
	≤10	>10	Total	
Negativo	3 50,0 %	3 50,0 %	6 100,0 %	0,049
Positivo	43 87,8 %	6 12,2 %	49 100,0 %	
TOTAL	46	9	55	

2.4.2. Tumor primario (T)

Debido a la escasez de datos en algunas categorías, ha sido necesario agrupar la variable T de la siguiente forma: enfermedad localizada (T1 y T2) *versus* enfermedad localmente avanzada (T3 y T4).

- Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba Chi-Cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y la variable T (p-valor=0,958) (tabla 56).

Tabla 56. Relación entre la expresión de CAIX y la variable T

CAIX	T			Significación Chi-Cuadrado
	1 - 2	3 - 4	Total	
Negativo	12 70,6 %	5 29,4 %	17 100,0 %	0,958
Positivo	37 66,1 %	19 33,9 %	56 100,0 %	
TOTAL	49	24	73	

- CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y la variable T en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=1,000) (tabla 57).

Tabla 57. Relación entre la expresión de CAIX y la variable T en los pacientes con ccCCR

CAIX	T			Significación Fisher
	1 - 2	3 - 4	Total	
Negativo	4 66,7 %	2 33,3 %	6 100,0 %	1,000
Positivo	34 66,7 %	17 33,3 %	51 100,0 %	
TOTAL	38	19	57	

2.4.3. Afectación ganglionar (N)

- Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y la afectación ganglionar (p-valor=0,720) (tabla 58).

Tabla 58. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación ganglionar

CAIX	N			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	15 88,2 %	2 11,8 %	17 100,0 %	0,720
Positivo	46 82,1 %	10 17,9 %	56 100,0 %	
TOTAL	61	12	73	

- CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y la afectación ganglionar en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=1,000) (Tabla 59).

Tabla 59. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación ganglionar en los pacientes con ccCCR

CAIX	N			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	6 100,0 %	0 0,0 %	6 100,0 %	1,000
Positivo	45 88,2 %	6 11,8 %	51 100,0 %	
TOTAL	51	6	57	

2.4.4. Metástasis (M)

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba Chi-Cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y la presencia o desarrollo de metástasis (p-valor=0,707) (tabla 60).

Tabla 60. Relación entre la expresión de CAIX y la presencia o desarrollo de metástasis

CAIX	M			Significación Chi-Cuadrado
	No	Sí	Total	
Negativo	13 76,5 %	4 23,5 %	17 100,0 %	0,707
Positivo	38 67,9 %	18 32,1 %	56 100,0 %	
TOTAL	51	22	73	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y la presencia o desarrollo de metástasis en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,368). (Tabla 61).

Tabla 61. Relación entre la expresión de CAIX y la presencia o desarrollo de metástasis en los pacientes con CCR de células claras

CAIX	M			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	3 50,0 %	3 50,0 %	6 100,0 %	0,368
Positivo	36 70,6 %	15 29,4 %	51 100,0 %	
TOTAL	39	18	57	

2.4.5. Estadio

Debido a la escasez de datos en algunas categorías, ha sido necesario agrupar los estadios de la siguiente forma: estadios localizados (I y II) contra estadios localmente avanzados o metastásicos (III y IV).

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba Chi-Cuadrado de Pearson se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y el estadio (p-valor=0,851) (tabla 62).

Tabla 62. Relación entre la expresión de CAIX y el estadio (localizado o avanzado)

CAIX	ESTADIO			Significación Chi-Cuadrado
	I – II	III – IV	Total	
Negativo	12 70,6 %	5 29,4 %	17 100,0 %	0,851
Positivo	36 64,3 %	20 35,7 %	56 100,0 %	
TOTAL	48	25	73	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y el estadio en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=1,000) (tabla 63).

Tabla 63. Relación entre la expresión de CAIX y el estadio (localizado o avanzado) en pacientes con ccCCR

CAIX	ESTADIO			Significación Fisher
	I – II	III – IV	Total	
Negativo	4 66,7 %	2 33,3 %	6 100,0 %	1,000
Positivo	35 68,6 %	16 31,4 %	51 100,0 %	
TOTAL	39	18	57	

2.4.6. Grado nuclear

Debido a la escasez de datos en algunas categorías ha sido necesario agrupar el grado nuclear de la siguiente forma: grados nucleares bajos (1 y 2) contra grados nucleares altos (3 y 4). Se han excluido aquellos pacientes en los que no consta la presencia o ausencia de necrosis.

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y el grado nuclear (p-valor=0,429) (tabla 64).

Tabla 64. Relación entre la expresión de CAIX y el grado nuclear

CAIX	GRADO NUCLEAR			Significación Fisher
	Bajo (1-2)	Alto (3-4)	Total	
Negativo	6 75,0 %	2 25,0 %	8 100,0 %	0,429
Positivo	17 51,5 %	16 48,5 %	33 100,0 %	
TOTAL	23	18	41	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y grado nuclear en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=1,000) (Tabla 65).

Tabla 65. Relación entre la expresión de CAIX y el grado nuclear en los pacientes con ccCCR

CAIX	GRADO NUCLEAR			Significación Fisher
	Bajo (1-2)	Alto (3-4)	Total	
Negativo	3 75,0 %	1 25,0 %	4 100,0 %	1,000
Positivo	17 58,6 %	12 41,4 %	29 100,0 %	
TOTAL	20	13	33	

2.4.7. Necrosis

Se han excluido aquellos pacientes en los que no consta la presencia o ausencia de necrosis.

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y la presencia o ausencia de necrosis (p-valor=0,713) (tabla 66).

Tabla 66. Relación entre la expresión de CAIX y necrosis

E. CAIX	NECROSIS			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	4 36,4 %	7 63,6 %	11 100, %	0,713
Positivo	10 28,6 %	25 71,4 %	35 100,0 %	
TOTAL	14	32	46	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y la presencia de necrosis en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=1,000) (tabla 67).

Tabla 67. Relación entre la expresión de CAIX y necrosis en los pacientes con ccCCR

E. CAIX	NECROSIS			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	1 25,0 %	3 75,0 %	4 100,0 %	1,000
Positivo	10 32,3 %	21 67,7 %	31 100,0 %	
TOTAL	11	24	35	

2.4.8. Afectación de la cápsula renal

Se han excluido aquellos pacientes en los que no consta la afectación capsular.

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba la prueba Chi-Cuadrado de Pearson se observa que **existe asociación** entre la expresión de CAIX y la afectación de la cápsula renal. Los pacientes con expresión negativa de CAIX presentan menor probabilidad de afectación de la cápsula renal (p-valor=0,021) (tabla 68).

Tabla 68. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación de la cápsula renal

CAIX	CÁPSULA RENAL			Significación Chi-Cuadrado
	No	Sí	Total	
Negativo	13 81,3 %	3 18,8 %	16 100,0 %	0,021
Positivo	21 43,8 %	27 56,3 %	48 100,0 %	
TOTAL	34	30	64	

En estadios localizados (I y II) con afectación de la cápsula renal (sin sobrepasarla), al realizar la prueba exacta de Fisher, se mantiene esta asociación entre la expresión positiva de CAIX y la afectación capsular (p-valor 0,019). Ningún paciente con CAIX negativa (n=11) presentó afectación capsular en estadios localizados (tabla 69).

Tabla 69. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación de la cápsula renal en estadios localizados (I y II)

CAIX	CÁPSULA RENAL (ESTADIOS I-II)			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	11 100,0 %	0 0,0 %	11 100,0 %	0,019
Positivo	20 62,5 %	12 37,5 %	32 100,0 %	
TOTAL	31	12	43	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que existe una tendencia a la asociación entre la expresión de CAIX y la afectación capsular en el subgrupo de células claras, sin alcanzar la significación estadística (p-valor=0,093) (tabla 70).

Tabla 70. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación de la cápsula renal en pacientes con ccCCR

CAIX	CÁPSULA RENAL			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	5 83,3 %	1 16,7 %	6 100,0 %	0,093
Positivo	19 43,2 %	25 56,8 %	44 100, %	
TOTAL	24	26	50	

En estadios localizados (I y II) de ccCCR, tampoco existe asociación entre la afectación capsular (sin sobrepasarla) y la expresión de CAIX (p-valor 0,275).

2.4.9. Afectación vascular

Debido a la escasez de datos en algunas categorías, ha sido necesario agrupar la microinvasión vascular junto con la invasión de la vena renal, considerando ambas como afectación vascular. Se han excluido aquellos pacientes en los que no consta la afectación vascular.

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y la afectación vascular (p-valor=0,490) (tabla 71).

Tabla 71. Relación entre la expresión de CAIX y afectación vascular

CAIX	INVASIÓN VASCULAR			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	14 87,5 %	2 12,5 %	16 100,0 %	0,490
Positivo	39 76,5 %	12 23, %	51 100,0 %	
TOTAL	53	14	67	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y la invasión vascular en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,612) (tabla 72).

Tabla 72. Relación entre la expresión de CAIX y la afectación vascular en pacientes con ccCCR

CAIX	INVASIÓN VASCULAR			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
Negativo	4 66,7 %	2 33,3 %	6 100,0 %	0,612
Positivo	36 78,3 %	10 21,7 %	46 100,0 %	
TOTAL	40	12	52	

2.4.10. Diferenciación sarcomatoide

En el caso de no estar especificada la diferenciación sarcomatoide en el informe de anatomía patológica se ha considerado que esta es negativa.

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y la diferenciación sarcomatoide (p-valor=0,330) (tabla 73).

Tabla 73. Relación entre la expresión de CAIX y la diferenciación sarcomatoide

CAIX	DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE			Significación Fisher
	No / Nc	Sí	Total	
Negativo	15 88,2 %	2 11,8 %	17 100,0 %	0,330
Positivo	53 94,6 %	3 5,4 %	56 100,0 %	
TOTAL	68	5	73	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y la diferenciación sarcomatoide en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,288) (tabla 74).

Tabla 74. Relación entre la expresión de CAIX y la diferenciación sarcomatoide en pacientes con ccCCR

CAIX	DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE			Significación Fisher
	No / Nc	Sí	Total	
Negativo	5 83,3 %	1 16,7 %	6 100,0 %	0,288
Positivo	49 96,1 %	2 3,9 %	51 100,0 %	
TOTAL	54	3	57	

2.4.11. Cadherina-E

- Total de la muestra (n=73)**

Considerando la expresión de Cadherina-E como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, se observa que existe una tendencia a la asociación entre valores negativos de CAIX y expresión alta de Cadherina-E, que no alcanza la significación estadística (p-valor=0,051).

Si se considera como variable cualitativa no ordinal, debido a la escasez de datos en algunas categorías, es preciso agrupar la expresión de Cadherina-E de la siguiente forma: “expresión nula o débil” *versus* “expresión moderada o intensa”. De esta forma, mediante la prueba Chi-Cuadrado de Pearson se observa que existe asociación inversa entre la expresión de CAIX y la de Cadherina-E (p-valor =0,024) (tabla 75).

Tabla 75. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de Cadherina-E

CAIX	Cadherina E			Significación Chi-Cuadrado
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
Negativo	2 16,7 %	10 83,3 %	12 100,0 %	0,024
Positivo	21 60,0 %	14 40,0 %	35 100,0 %	
TOTAL	23	24	47	

- **CCR células claras (n=57)**

Considerando la expresión de Cadherina-E como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y la de Cadherina-E en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,213).

Si se considera como una variable cualitativa no ordinal, debido a la escasez de datos en algunas categorías, es preciso agrupar la expresión de Cadherina-E de la siguiente forma: expresión nula o débil *versus* expresión moderada o intensa. En este caso tampoco se observa asociación entre la expresión de CAIX y la de Cadherina-E mediante la prueba exacta de Fisher (p-valor=0,147) (tabla 76).

Tabla 76. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de Cadherina-E en pacientes con ccCCR

CAIX	Cadherina-E			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
Negativo	1 20,0 %	4 80,0 %	5 100,0 %	0,147
Positivo	21 61,8 %	13 38,2 %	34 100,0 %	
TOTAL	22	17	39	

2.4.12. VEGF

- **Total de la muestra (n=73)**

Considerando la expresión de VEGF como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, no se encuentra asociación entre la expresión de VEGF y la de CAIX (p-valor=0,999).

Si se considera VEGF como una variable cualitativa no ordinal, debido a la escasez de datos en algunas categorías, es preciso agrupar su expresión de la siguiente forma: expresión nula o débil *versus* expresión moderada o intensa. En este caso tampoco se encuentra asociación entre la expresión de CAIX y VEGF mediante la prueba exacta de Fisher (p-valor=1,000) (tabla 77).

Tabla 77. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGF

CAIX	VEGF			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
Negativo	1 10,0 %	9 90,0 %	10 100,0%	1,000
Positivo	2 7,7 %	24 92,3 %	26 100,0 %	
TOTAL	3	33	36	

- **CCR células claras (n=57)**

Considerando la expresión de VEGF como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, se observa que **existe asociación** estadísticamente significativa entre la expresión de CAIX y la de VEGF en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras(p-valor=0,042). Los pacientes con expresión negativa de CAIX tienen valores más bajos de VEGF que los pacientes con expresión positiva de CAIX. (Figura 87 y tabla 78).

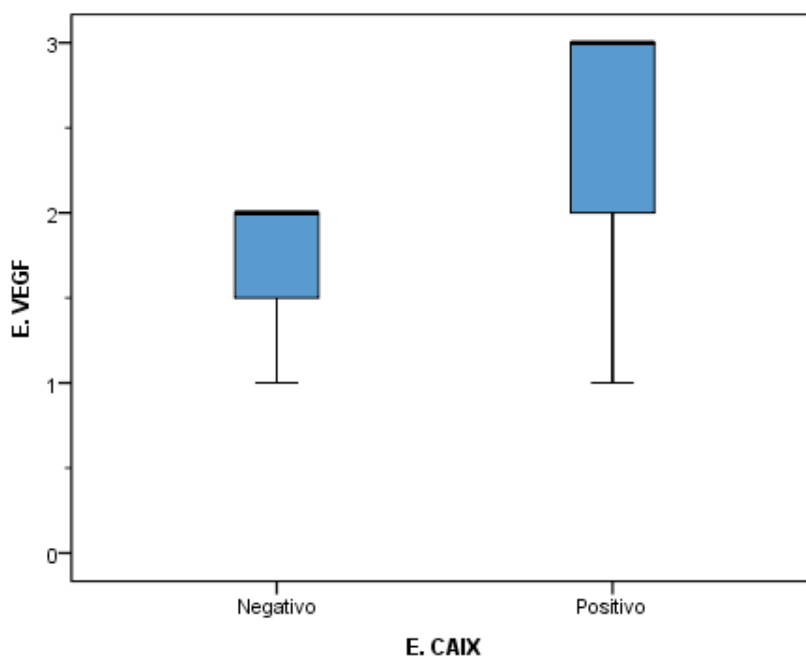
Figura 87. Gráfico de cajas de la expresión de CAIX y VEGF en pacientes con ccCCR

Tabla 78. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGF en pacientes con ccCCR

CAIX	E. VEGF				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	Mediana	D.T.	
Negativo	3	1,7	2,0	0,6	0,042
Positivo	25	2,6	3,0	0,7	
TOTAL	28	2,5	3,0	0,7	

2.4.13. VEGFR1

- Total de la muestra (n=73)**

Considerando la expresión de VEGFR1 como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, se observa que **existe asociación** inversa entre la expresión de VEGFR1 y la de CAIX (p-valor=0,044). Los pacientes con expresión negativa de CAIX tienen valores más altos de VEGFR1 que los pacientes con expresión positiva de CAIX (figura 88 y tabla 79).

Figura 88. Gráfico de cajas de la expresión de CAIX y VEGFR1

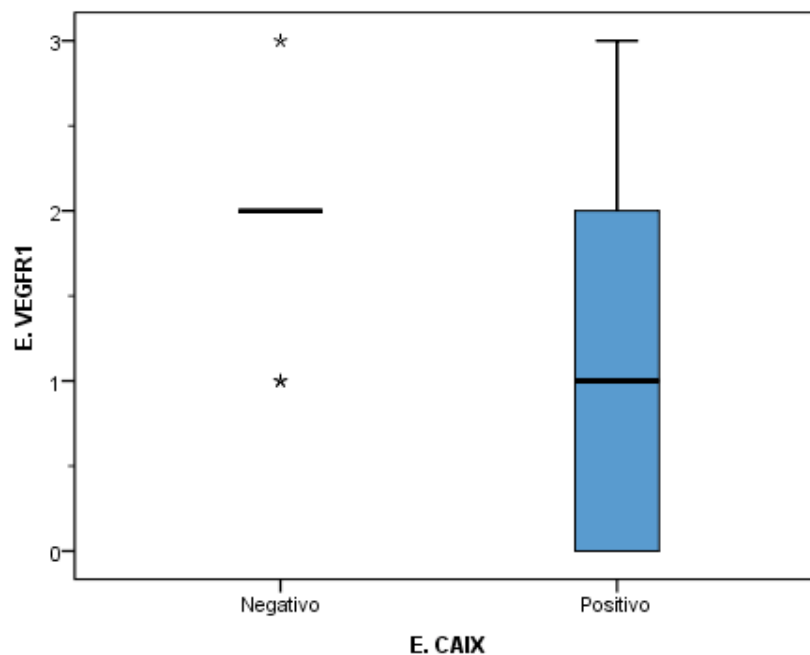


Tabla 79. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR1

CAIX	VEGFR1				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	Mediana	D.T.	
Negativo	10	1,9	2,0	0,6	0,044
Positivo	26	1,1	1,0	1,1	
TOTAL	36	1,3	1,5	1,1	

- **CCR células claras (n=57)**

Considerando la expresión de VEGFR1 como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, no se encuentra asociación entre la expresión de VEGFR1 y la de CAIX en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,563).

Si se considera VEGFR1 como una variable cualitativa no ordinal, debido a la escasez de datos en algunas categorías, es preciso agrupar su expresión de la siguiente forma: expresión nula o débil *versus* expresión moderada o intensa. En este caso tampoco se encuentra asociación, mediante la prueba exacta de Fisher, entre la expresión de CAIX y la de VEGFR1 en el subgrupo de pacientes con ccCCR (p-valor=1,000) (tabla 80).

Tabla 80. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR1 en pacientes con ccCCR

CAIX	VEGFR1			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
Negativo	2 66,7 %	1 33,3 %	3 100,0 %	1,000
Positivo	16 64,0 %	9 36,0 %	25 100,0 %	
TOTAL	18	10	28	

2.4.14. VEGFR2

- **Total de la muestra (n=73)**

Considerando la expresión de VEGFR1 como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, se observa que **existe asociación** inversa estadísticamente significativa entre la expresión de CAIX y la de VEGFR2 (p-

valor=0,045). Los pacientes con expresión negativa de CAIX tienen valores más altos de VEGFR2 que los pacientes expresión positiva de CAIX (figura 89 y tabla 81).

Figura 89. Gráfico de cajas de la expresión de CAIX y VEGFR1

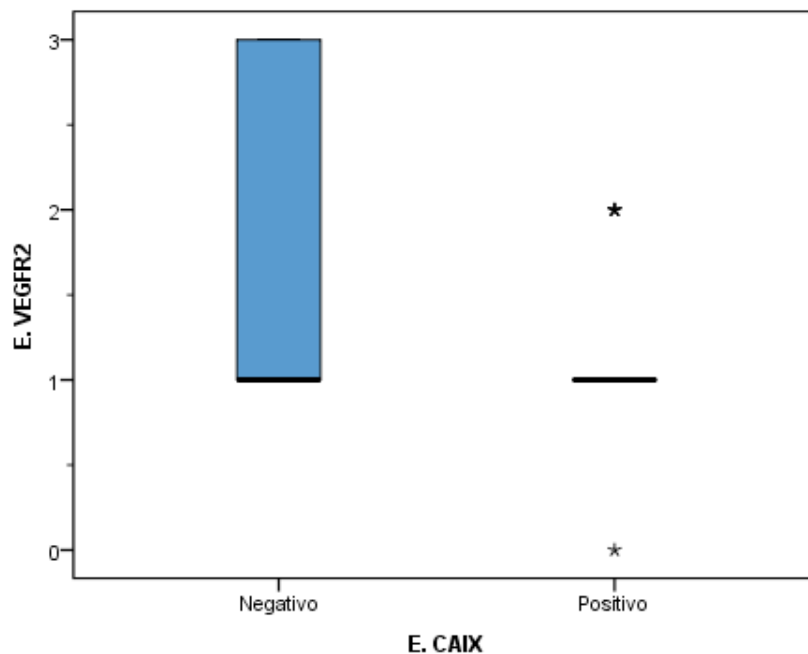


Tabla 81. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR1

CAIX	VEGFR2				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	Mediana	D.T.	
Negativo	10	1,7	1,0	0,9	0,045
Positivo	26	1,1	1,0	0,4	
TOTAL	36	1,3	1,0	0,7	

- **CCR células claras (n=57)**

Considerando la expresión de VEGFR2 como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, se observa que no existe asociación entre la expresión de VEGFR2 y la de CAIX en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor= 0,978).

Si se considera VEGFR1 como una variable cualitativa no ordinal, debido a la escasez de datos en algunas categorías, es preciso agrupar su expresión de la siguiente forma: expresión nula o débil *versus* expresión moderada o intensa. En

este caso tampoco se encuentra asociación, mediante la prueba exacta de Fisher, entre la expresión de CAIX y la de VEGFR2 en el subgrupo de pacientes con ccCCR (p-valor=1,000) (tabla 82).

Tabla 82. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR2 en pacientes con ccCCR

CAIX	VEGFR2			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	TOTAL	
Negativo	3 100,0%	0 0,0%	3 100,0%	1,000
Positivo	22 88,0%	3 12,0%	25 100,0%	
TOTAL	25	3	28	

2.4.15. VEGFR3

- Total de la muestra (n=73)**

Considerando la expresión de VEGFR3 como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, no se encuentra asociación entre la expresión de VEGFR3 y la de CAIX (p-valor=0,571).

Si se considera VEGFR3 como una variable cualitativa no ordinal, debido a la escasez de datos en algunas categorías, es preciso agrupar su expresión de la siguiente forma: expresión nula o débil *versus* expresión moderada o intensa. En este caso tampoco se encuentra asociación entre la expresión de CAIX y VEGFR3 mediante la prueba exacta de Fisher (p-valor=0,716) (tabla 83).

Tabla 83. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR3

CAIX	VEGFR3			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	TOTAL	
Negativo	3 30,0%	7 70,0%	10 100,0%	0,716
Positivo	10 38,5%	16 61,5%	26 100,0%	
TOTAL	13	23	36	

- **CCR células claras (n=57)**

Considerando la expresión de VEGFR3 como una variable ordinal, y aplicando el test de U de Mann-Whitney, no se encuentra asociación entre la expresión de VEGFR3 y la de CAIX en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=1,000).

Si se considera VEGFR3 como una variable cualitativa no ordinal, debido a la escasez de datos en algunas categorías, es preciso agrupar su expresión de la siguiente forma: expresión nula o débil *versus* expresión moderada o intensa. En este caso tampoco se encuentra asociación, mediante la prueba exacta de Fisher, entre la expresión de CAIX y VEGFR3 en el subgrupo de pacientes con ccCCR (p-valor=1,000) (tabla 84).

Tabla 84. Relación entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGFR3 en pacientes con ccCCR

CAIX	VEGFR3			Significación
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	Fisher
Negativo	1 33,3 %	2 66,7 %	3 100,0 %	1,000
Positivo	10 40,0 %	15 60,0 %	25 100,0 %	
TOTAL	11	17	28	

2.4.16. Escala SSIGN

Debido a la escasez de datos en algunas categorías, ha sido preciso agrupar el riesgo de la escala SSIGN de la siguiente forma: riesgo bajo o bajo/intermedio *versus* riesgo intermedio, intermedio/alto o alto.

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y el riesgo en la escala SSIGN (p-valor=0,094) (tabla 85).

Tabla 85. Relación entre la expresión de CAIX y la escala SSiGN

CAIX	ESCALA SSiGN			Significación Fisher
	Bajo Bajo/intermedio	Intermedio, Intermedio/alto Alto	Total	
Negativo	6 46,2 %	7 53,8 %	13 100,0 %	0,094
Positivo	12 22,2 %	42 77,8 %	54 100,0 %	
TOTAL	18	49	67	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y el riesgo en la escala SSiGN en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,329) (tabla 86).

Tabla 86. Relación entre la expresión de CAIX y la escala SSiGN en pacientes con ccCCR

CAIX	ESCALA SSiGN			Significación Fisher
	Bajo Bajo/intermedio	Intermedio, Intermedio/alto Alto	Total	
Negativo	3 50,0 %	3 50,0 %	6 100,0 %	0,329
Positivo	12 24,5 %	37 75,5 %	49 100,0 %	
TOTAL	15	40	55	

2.4.17. Escala UISS (enfermedad localizada - N0, M0)

Debido a la escasez de datos en algunas categorías, ha sido preciso agrupar el riesgo de la escala UISS de la siguiente forma: riesgo bajo o bajo/intermedio contra riesgo intermedio, intermedio/alto o alto.

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba exacta de Fisher, se observa que existe asociación entre la expresión positiva de CAIX y mayor riesgo en la escala UISS en el límite de la significación estadística (p-valor=0,005) (tabla 87).

Tabla 87. Relación entre la expresión de CAIX y la escala UISS en pacientes no metastásicos (N0, M0)

CAIX	ESCALA UISS (N0, M0)			Significación Fisher
	Bajo, Bajo/intermedio	Intermedio, Intermedio/alto, Alto	Total	
Negativo	8 57,1 %	6 42,9 %	14 100,0 %	0,005
Positivo	8 16,7 %	40 83,3 %	48 100,0 %	
TOTAL	16	46	62	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y el riesgo en la escala UISS (N0, M0) en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=0,242) (tabla 88).

Tabla 88. Relación entre la expresión de CAIX y la escala UISS en pacientes no metastásicos (N0,M0) con ccCCR

CAIX	ESCALA UISS (N0,M0)			Significación Fisher
	Bajo Bajo/intermedio	Intermedio, Intermedio/alto Alto	TOTAL	
Negativo	2 40,0%	3 60,0%	5 100,0%	0,242
Positivo	8 17,0%	39 83,0%	47 100,0%	
TOTAL	10	42	52	

2.4.18. Escala UISS (enfermedad metastásica – N1 y/o M1)

- **Total de la muestra (n=73)**

Debido a la escasez de datos en algunas categorías, ha sido preciso agrupar el riesgo de la escala UISS de la siguiente forma: riesgo bajo o bajo/intermedio contra riesgo intermedio, intermedio/alto o alto.

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y el riesgo en la escala UISS (N1 y/o M1) (p-valor=0,273) (tabla 89).

Tabla 89. Relación entre la expresión de CAIX y la escala UISS en pacientes metastásicos (N1 y/o M1)

CAIX	ESCALA UISS (N1 y/o M1)			Significación Fisher
	Bajo Bajo/intermedio	Intermedio, Intermedio/alto Alto	Total	
Negativo	1 33,3 %	2 66,7 %	3 100,0 %	0,273
Positivo	0 0,0 %	8 100,0 %	8 100,0 %	
TOTAL	1	10	11	

- **CCR células claras**

Mediante la prueba exacta de Fisher no se encuentra asociación entre la expresión de CAIX y el riesgo en la escala UISS(N1/M1) en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=1,000) (tabla 90).

Tabla 90. Relación entre la expresión de CAIX y la escala UISS en pacientes metastásicos (N1 y/o M1) con ccCCR

CAIX	ESCALA UISS (N1 y/o M1)			Significación Fisher
	Intermedio	Alto	Total	
Negativo	0 0,0 %	1 100,0 %	1 100,0 %	1,000
Positivo	1 25,0 %	3 75,0 %	4 100,0 %	
TOTAL	1	4	5	

2.4.19. Escala MSKCC

Debido a la escasez de datos en algunas categorías, ha sido preciso agrupar el riesgo de la escala MSKCC de la siguiente forma: riesgo bajo contra riesgo intermedio o alto.

- **Total de la muestra (n=73)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existe asociación entre la expresión de CAIX y el riesgo en la escala MSKCC (p-valor=1,000) (tabla 91).

Tabla 91. Relación entre la expresión de CAIX y la escala MSKCC

E. CAIX	ESCALA MSKCC			Significación Fisher
	Bajo	Intermedio Alto	Total	
Negativo	1 25,0 %	3 75,0 %	4 100,0 %	1,000
Positivo	3 20,0 %	12 80,0 %	15 100,0 %	
TOTAL	4	15	19	

- **CCR células claras (n=57)**

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que tampoco existe asociación entre la expresión de CAIX y el riesgo en la escala MSKCC en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (p-valor=1,000) (tabla 92).

Tabla 92. Relación entre la expresión de CAIX y la escala MSKCC en pacientes con ccCCR

CAIX	ESCALA MSKCC			Significación Fisher
	Bajo	Intermedio Alto	Total	
Negativo	1 33,3 %	2 66,7 %	3 100,0 %	1,000
Positivo	3 25,0 %	9 75,0 %	12 100,0 %	
TOTAL	4	11	15	

2.5. EXPRESIÓN DE LOS FACTORES MOLECULARES EN EL CCR DE CÉLULAS CLARAS

Evaluación de la expresión de factores moleculares (distintos de CAIX) en el CCR de células claras respecto al resto de variantes histológicas.

2.5.1. Cadherina-E

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que **existen diferencias significativas**, siendo menor la expresión de Cadherina-E en la variante de células claras respecto al resto de variantes histológicas (p-valor=0,048) (tabla 93).

Tabla 93. Expresión de Cadherina-E de forma cualitativa en función

HISTOLOGÍA	CADHERINA-E			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
CÉLULAS CLARAS	22 56,4 %	17 43,6 %	39 100,0 %	0,048
RESTO DE VARIANTES	1 37,5 %	7 62,5 %	8 100,0 %	
TOTAL	23	24	47	

2.5.2. VEGF

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existen diferencias significativas en la expresión de VEGF entre la variante de células claras y el resto de variantes histológicas (p-valor=1,000) (tabla 94).

Tabla 94. Expresión de VEGF de forma cualitativa, en función de las variantes histológicas de CCR

HISTOLOGÍA	VEGF			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
CÉLULAS CLARAS	3 10,7%	25 89,3%	28 100,0%	1,000
RESTO DE VARIANTES	0 0%	8 100,0%	8 100,0%	
TOTAL	13	23	36	

2.5.3. VEGFR1

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que **existen diferencias significativas**, siendo menor la expresión de VEGFR1 en la variante de células claras respecto al resto de variantes histológicas (p-valor =0,001) (tabla 95).

Tabla 95. Expresión de VEGFR1 de forma cualitativa en función de las variantes histológicas de CCR

HISTOLOGÍA	VEGFR1			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
CÉLULAS CLARAS	18 64,3 %	10 35,7 %	28 100,0 %	0,001
RESTO DE VARIANTES	0 0 %	8 100,0 %	8 100,0 %	
TOTAL	18	18	36	

2.5.4. VEGFR2

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que **existen diferencias significativas**, siendo menor la expresión de VEGFR2 en la variante de células claras respecto al resto de variantes histológicas (p-valor=0,001) (tabla 96).

Tabla 96. Expresión de VEGFR2 de forma cualitativa en función de las variantes histológicas de CCR

HISTOLOGÍA	VEGFR2			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
CÉLULAS CLARAS	25 89,3 %	3 10,7 %	28 100,0 %	0,006
RESTO DE VARIANTES	3 37,5 %	5 62,5 %	8 100,0 %	
TOTAL	28	8	36	

2.5.5. VEGFR3

Mediante la prueba exacta de Fisher se observa que no existen diferencias en la expresión de VEGFR3 entre la variante de células claras y el resto de variantes histológicas (p-valor=0,682) (tabla 97).

Tabla 97. Expresión de VEGFR3 de forma cualitativa, en función de las variantes histológicas de CCR

HISTOLOGÍA	VEGFR3			Significación Fisher
	Nula / Débil 1+	Moderada 2++ / Intensa 3+++	Total	
CÉLULAS CLARAS	11 39,3 %	17 60,7 %	28 100,0 %	0,682
RESTO DE VARIANTES	2 25,0 %	6 75,0 %	8 100,0 %	
TOTAL	13	23	36	

V. DISCUSIÓN

A diferencia de otros tumores, en los que presentar la enfermedad en estadios precoces asegura una alta supervivencia, en el caso del cáncer renal uno de cada cuatro pacientes con enfermedad localizada de inicio desarrollará metástasis a pesar de haber recibido un tratamiento radical con intención curativa⁶. Actualmente el único tratamiento del CCR con intención curativa es la cirugía, mientras que la terapia molecular se emplea como tratamiento paliativo una vez que se ha confirmado la presencia de metástasis⁵⁰. En los últimos años se ha planteado que la terapia molecular de forma precoz tras la cirugía, antes de que se desarrollen las metástasis, podría mejorar la supervivencia cáncer específica (SCE) de este grupo de pacientes.

Con el fin de demostrar esta hipótesis, en 2016 se han llevado a cabo dos ensayos clínicos: el estudio *ASSURE*¹³⁵ y el estudio *S-TRAC*¹³⁶, en pacientes con enfermedad localizada y alto riesgo de desarrollar metástasis, obteniéndose resultados dispares. En el primero de ellos la terapia molecular (con Sorafenib o Sunitinib) tras cirugía no mejoró la SCE de los pacientes, mientras que en el segundo sí se encontró una mayor SCE en aquellos pacientes tratados con Sunitinib tras cirugía. A la luz de estos resultados, la Asociación Europea de Urología, en su última actualización de 2017, concluye, con un nivel débil de evidencia, que por el momento no está indicado ningún tratamiento tras la cirugía para pacientes de alto riesgo¹³⁷. La principal diferencia entre ambos estudios es que el tipo de pacientes incluido en cada uno es distinto, ya que los criterios para definir “ el paciente de alto riesgo” varían de uno a otro. En el primer estudio, la definición de “alto riesgo” incluía pacientes con estadio tumoral $\geq T1b$, alto grado nuclear (G3-4), sin metástasis a distancia (M0) ni enfermedad ganglionar (o que esta hubiera sido resecada en su totalidad). En el segundo estudio (en el que sí se mejoró la SCE con terapia molecular poscirugía), los pacientes de alto riesgo eran aquellos con estadio $\geq III$ o afectación ganglionar, pero no metástasis residual tras cirugía. Esto pone de manifiesto la necesidad de disponer de criterios que permitan determinar con mayor exactitud qué pacientes son de alto riesgo o, lo que es lo mismo, encontrar nuevos factores pronósticos que estimen con mejor precisión la supervivencia de los pacientes con CCR.

La utilidad de los marcadores pronósticos no solo se limita a determinar qué pacientes con enfermedad localizada presentan alto riesgo de desarrollar metástasis (y por tanto tendrán una peor evolución), también son necesarios para el seguimiento de los pacientes con CCR (ya sean localizados o metastásicos) y para optimizar las indicaciones de los distintos tratamientos, incluidas las nuevas terapias moleculares.

Dado que actualmente los marcadores disponibles no son suficientemente eficaces para determinar la supervivencia de pacientes con CCR, se justifica la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos para esta enfermedad. Evaluar si la expresión tisular de CAIX es un buen marcador pronóstico en el CCR es el objetivo principal de este estudio.

1. CAIX COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

En la última década se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología molecular del cáncer renal, lo que ha permitido no solo encontrar nuevas dianas terapéuticas sino posibles marcadores pronósticos diferentes a los actuales. La anhidrasa carbónica IX (CAIX) es uno de ellos, por sus características particulares ha generado en los últimos años un gran interés como posible marcador diagnóstico y pronóstico del CCR.

La utilidad de CAIX como marcador diagnóstico del CCR viene determinada principalmente por su expresión en tejido tumoral y no así en tejido renal sano. Además, la expresión de CAIX en los distintos subtipos histológicos varía. El CCR de células claras es el que expresa con mayor frecuencia CAIX positiva, según las series hasta el 94% de los CCR de células claras lo expresan¹²³. En nuestra muestra, la expresión de CAIX fue positiva en el 89,5% (n=51) de los CCR de células claras. Los CCR papilares también pueden mostrar expresión positiva de CAIX, aunque el patrón es diferente entre ambos: mientras que los CCR de células claras expresan CAIX de forma difusa, los CCR papilares tienen una expresión parcheada,

preferentemente alrededor de áreas de necrosis¹³⁸. Dos de los cinco pacientes con CCR papilar de nuestra serie presentaron CAIX+, lo que supone el 40% de los CCR papilares, coincidiendo con lo descrito en otras publicaciones^{108, 139}. Y, al igual que lo descrito en la literatura, esta expresión fue parcheada.

Otros subtipos histológicos más infrecuentes, como el CCR de conductos colectores de Bellini o el CCR asociado a la translocación de la familia del factor de transcripción de microftalmia (MiT), también han mostrado expresión positiva de CAIX, aunque en menor proporción. En nuestro caso ningún CCR de conductos colectores expresó CAIX pero, dada la baja incidencia de casos (n=2), este dato no puede considerarse significativo.

Por último, existen otros subtipos histológicos de CCR que no suelen expresar CAIX, como el CCR cromóforo o el oncocitoma. No obstante, existen estudios describiendo expresión débil y focal de CAIX en ambos ^{114,140}. En el presente estudio, encontramos expresión débil pero positiva de CAIX en un caso de oncocitoma y dos casos de CCR cromóforos, todos ellos con comportamiento agresivo. La expresión de CAIX en subtipos histológicos que habitualmente no la expresan, podría explicarse porque existan tumores cuyas características no pueden ser atribuidas exclusivamente a una sola variante histológica de CCR. Cada vez son más las publicaciones en las que se han hallado dos subtipos histológicos diferentes de CCR en un mismo tumor renal. Desde que en 2007 Roswell y col.¹⁴¹ publicaran el primer caso de CCR papilar dentro de un oncocitoma, se han publicado otros cuatro casos de oncocitomas superpuestos con CCR papilares dentro de un mismo tumor¹⁴²⁻¹⁴⁵. Dado que esta asociación es infrecuente y el componente papilar es minoritario, puede pasar desapercibida para un patólogo, que clasificaría el subtipo histológico en función de la celularidad predominante en el tumor (en este caso como un oncocitoma). Sin embargo, la presencia de células papilares justificaría esa expresión focal positiva de CAIX que hemos encontrado en variantes histológicas que habitualmente no la expresan.

La coexistencia de un oncocitoma con un CCR papilar no es la única descrita, se han encontrado otras asociaciones como la de un CCR de células claras con un CCR

de conductos colectores de Bellini¹⁴⁶. Es más, la nueva clasificación del cáncer renal de la OMS de 2016 recoge una nueva variante histológica, denominada CCR papilar de células claras, no descrita en la edición previa de 2004 (edición utilizada en este estudio), que presenta células similares a las del CCR de células claras (de bajo grado) pero dispuestas en papilas o túbulos, asemejándose a la variante de CCR papilar y que, por tanto, también podría haber pasado desapercibida para patólogos no especializados.

Nuestros resultados indican que el potencial de CAIX como marcador diagnóstico único es limitado, aunque combinado con otros marcadores inmunohistoquímicos (como PAX2, PAX8, CD117, AMACR, CK7, CD10, etc.) puede ser de gran utilidad para el diagnóstico diferencial de los distintos subtipos histológicos de CCR⁴⁸. De esta manera, la expresión positiva de CAIX en un tumor renal orientaría a un CCR de células claras o, con menor probabilidad, a un CCR papilar, sin poder descartar que se trate de otro subtipo histológico de CCR menos frecuente o de un tumor que presente de forma simultánea dos variantes histológicas de CCR.

Mayor interés ha generado el papel de CAIX como marcador pronóstico de varios cánceres, incluyendo el carcinoma renal. Desde su descubrimiento a mediados de los años noventa, la expresión de CAIX se ha relacionado con el pronóstico de otros carcinomas, incluyendo el carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de cérvix, carcinoma gástrico y de esófago, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma vulvar, colangiocarcinoma, hepatocarcinoma y algunos tipos de cáncer cerebral^{147 - 157}. En este tipo de tumores la sobreexpresión de CAIX se asocia con tumores más agresivos y con un peor pronóstico, como se recoge en el meta-análisis publicado por van Kuijk y col.¹⁵⁸ en 2016. En esta publicación los pacientes con cáncer (excluyendo el cáncer renal) con expresión elevada de CAIX presentan peor supervivencia global (SG), peor supervivencia cáncer específica (SCE) y peor supervivencia libre de progresión (SLP) que aquellos con expresión baja de CAIX.

En el caso del CCR parece suceder lo contrario. Existen varios estudios retrospectivos que han relacionado la expresión baja de CAIX con peor SG¹²⁴, peor SCE^{123, 125, 159} y peor SLP¹⁶⁰⁻¹⁶². Sin embargo, la serie más numerosa publicada por Leibovich y col.¹²⁶ en 2007, y posteriormente actualizada por Zhang y col.¹²⁷ en 2013 (con el mismo número de pacientes pero un seguimiento mayor), concluye que la expresión de CAIX no es útil como marcador pronóstico del CCR. En esta serie la expresión baja de CAIX se asocia con peor SCE, sin embargo, estas diferencias estadísticas se diluyen en el análisis multivariable, tras el ajuste de otros factores pronósticos conocidos como el grado nuclear y la necrosis coagulativa. Otros autores tampoco han encontrado resultados significativos en lo referente a la expresión de CAIX como marcador pronóstico del CCR^{163, 164}. La controversia entre las distintas publicaciones, así como las diferencias metodológicas, han puesto de manifiesto la necesidad de continuar realizando estudios, preferentemente prospectivos, que aporten luz a estos resultados.

A la hora de plantear nuestro estudio prospectivo nos encontramos con una gran heterogeneidad en el diseño de los estudios previamente publicados. En referencia a la selección de la muestra, la mayoría de ellos incluían todos los subtipos de CCR, aunque comenzaban a existir publicaciones que solo incluían el subgrupo de pacientes con CCR de células claras, debido a que es la variante más común y la que expresa con mayor frecuencia CAIX+. Por este motivo, consideramos que sería conveniente incluir todos los CCR, de tal manera que el estudio fuera comparable con publicaciones previas y, adicionalmente, planeamos realizar un subanálisis en el grupo de pacientes con CCR de células claras, para poder obtener datos comparables con aquellas publicaciones que solo incluían pacientes con esta variante histológica.

Los resultados obtenidos han puesto de manifiesto que, en el total de nuestra serie (n=73), la SG a 5 años ha sido muy similar en ambos grupos. También han sido muy similares la SCE a 5 años y la SLP a 5 años. Al comparar la expresión de CAIX en el subgrupo de pacientes con CCR de células claras (n=57) se han hallado diferencias entre ambos grupos (CAIX- vs. CAIX+) en la SG (66,7% vs. 79,5%), la SCE (66,7% vs 81,0%) y la SLP (50,0% vs. 67,0%), siendo siempre peor en los

pacientes con expresión negativa de CAIX; sin embargo estas diferencias no han alcanzado la significación estadística. El menor número de pacientes en el análisis de este subgrupo, así como la baja proporción de pacientes con expresión negativa de CAIX ha podido suponer una pérdida de potencia estadística que justifique que estas diferencias no hayan resultado significativas.

Respecto al análisis histológico de las muestras, hay que tener en cuenta que la nueva clasificación de la OMS de 2016¹ recoge un total de 16 subtipos diferentes de CCR, con distinto origen, características histológicas particulares y diferente evolución. Sin embargo, llevar esta clasificación a la práctica clínica puede ser en ocasiones complejo. En primer lugar, 5 de las 16 variantes abarcan cerca de más del 95% de los casos del CCR, por lo que estas variables son claramente reconocibles, pudiendo el resto pasar desapercibidas para el patólogo generalista. Además, como hemos descrito previamente, dos patrones histológicos pueden superponerse en un mismo CCR, o tumores con histología de un subtipo histológico desarrollan patrones de otro subtipo histológico, generando confusión en su clasificación.

En nuestro centro hospitalario, a lo largo de la recogida de muestras, al no disponer de un patólogo especializado en Urología, las 73 muestras han sido analizadas por patólogos generales, lo que puede haber incrementado las diferencias interobservador. Somos conscientes de la importancia de disponer de un patólogo especializado, con experiencia en el estudio de CCR, y que pueda tener acceso a técnicas inmunohistoquímicas y genéticas que permitan complementar el diagnóstico histológico. Actualmente se ha logrado que todas las muestras procedentes del servicio de Urología de nuestro hospital (incluyendo las piezas de nefrectomía) sean procesadas por uno de los dos patólogos que se han especializado en Urología.

En cualquier caso, tras la realización de este estudio, en el que se ha puesto de manifiesto que es en la variante de células claras donde parecen existir diferencias en la supervivencia en función de la expresión de CAIX y no en el global de la muestra, consideramos que analizar conjuntamente todas las variantes histológicas de CCR puede llegar a interferir en los resultados. Por tanto, para

futuros estudios, consideramos que sería conveniente excluir aquellos CCR que no presentaran características histológicas exclusivas de la variante CCR de células claras. Este planteamiento concuerda con la tendencia actual de las publicaciones, mientras que las publicaciones previas a 2010 mayoritariamente analizan el conjunto de subtipos de CCR, las posteriores se centran en la variante de células claras¹²⁸.

Otra de las variables que difiere con mayor frecuencia de un estudio a otro, en la selección de la muestra, es la presencia de metástasis. En la mayoría de estudios se han incluido todos los pacientes que han sido sometidos a nefrectomía, independientemente de que el paciente presentara o no metástasis en el momento del diagnóstico^{123–125, 159, 164–166}. La principal ventaja es que se evalúa la expresión de CAIX como factor pronóstico en un grupo mayoritario de pacientes con CCR. Por este motivo, en este trabajo también se han incluido todos aquellos pacientes sometidos a nefrectomía radical, independientemente de la presencia o no de metástasis al diagnóstico.

La mayoría de estos estudios, sin embargo, no especifican si la muestra procede de nefrectomía radical o parcial. En nuestro caso, aquellos pacientes sometidos a nefrectomía parcial fueron excluidos del estudio, con el fin de asegurar la obtención de muestra no solo de tejido tumoral, sino también de tejido sano, que ha sido utilizada como control, para garantizar el adecuado análisis de expresión de CAIX de las muestras. Tal como cabría esperar, ninguno de los controles de tejido sano resultó positivo para CAIX, ya que en este tejido habitualmente no se expresa¹⁰⁸.

Al excluir los pacientes sometidos a nefrectomía parcial, podría plantearse un sesgo de selección, ya que estos pacientes presentan tumores con características particulares (localización periférica y pequeño tamaño). Sin embargo, la reciente revisión de la Cochrane concluye, aunque con un nivel bajo de evidencia, que los pacientes sometidos a nefrectomía parcial presentan mejor supervivencia global que aquellos intervenidos de nefrectomía radical (debida al ahorro de nefronas), pero el tipo de cirugía (parcial o radical) no afecta a la supervivencia cáncer

específica, que es similar en ambos grupos¹⁶⁷. Por tanto, podemos considerar que la probabilidad de que los resultados se hayan visto afectados por la exclusión de pacientes sometidos a nefrectomía parcial es muy baja, con el beneficio de haber podido corroborar un adecuado procesamiento de las muestras, disminuyendo el riesgo de falsos positivos.

En otras publicaciones el análisis de la expresión de CAIX se ha centrado en pacientes con presencia de metástasis al diagnóstico, tratados únicamente con citoquinas ^{160, 168}, tratados exclusivamente con terapia molecular ^{169, 162} o tratados indistintamente con citoquinas o terapia molecular¹⁶¹. El objetivo de estos estudios es ligeramente diferente al nuestro, con ellos se pretende evaluar si la expresión de CAIX se asocia con peor SLP en estos pacientes, y si la expresión de CAIX puede ser un indicador de eficacia del tratamiento.

El principal problema de limitarse a pacientes metastásicos es que el tratamiento del cáncer renal metastásico se encuentra en constante avance. Los estudios en pacientes tratados con citoquinas actualmente aportan una utilidad clínica muy limitada ya que, con la aparición de las nuevas terapias moleculares, el uso de IL-2 se reserva hoy en día para pacientes con variable histológica de células claras y riesgo MSKCC favorable o intermedio. Además, en este grupo de pacientes, el nivel de evidencia de recomendación de IL-2 es menor que el de la terapia molecular, por lo que IL-2 suele quedar relegado como tratamiento de segunda línea. Por otro lado, actualmente existen en el mercado varios fármacos diferentes al *Sorafenib* o *Sunitinib* utilizados como terapia molecular de primera línea en pacientes metastásicos, como pueden ser el *Pazopanib*, el *Everolimus* o el *Temsirolimus*, por lo que, nuevamente, los estudios previos publicados que se centran en un único fármaco limitan la aplicabilidad de los resultados obtenidos a un pequeño porcentaje de pacientes.

El motivo por el que este estudio no se ha realizado en pacientes metastásicos no candidatos a nefrectomía es el proceso de obtención de muestras en estos pacientes. Cuando la nefrectomía radical no está indicada se obtiene muestra de tejido renal mediante biopsia percutánea ecodirigida, para la confirmación diagnóstica, con el fin de dirigir la terapia molecular. La obtención del tejido renal

en estos casos es la mínima necesaria para determinar el subtipo histológico de CCR, pero resulta insuficiente para el análisis inmunohistoquímico de CAIX. La opción de realizar una biopsia (laparoscópica o abierta) para obtener una mayor cantidad de tejido se descartó, por implicar un incremento del riesgo quirúrgico para el paciente. Y, aunque en alguno de los estudios previamente mencionados se hayan incluido en el análisis muestras tejido metastásico de CCR, procedente de órganos diferentes al riñón, no se consideró esta opción como válida por el sesgo que podría conllevar que la muestra procediera del tumor primario.

Por último, la opción de realizar el estudio únicamente con pacientes metastásicos candidatos a nefrectomía hubiera alargado excesivamente la duración del mismo y, de nuevo, su aplicación a la práctica clínica se habría limitado exclusivamente a este grupo de pacientes con CCR metastásico candidatos a cirugía. Concretamente en nuestro estudio de 73 pacientes únicamente 7 (9,6%) presentaron metástasis al diagnóstico, por lo que la única forma de llevar a cabo este tipo de estudio prospectivo de forma adecuada hubiera sido planteando un estudio multicéntrico, en el que participaran al menos 10 centros con un volumen de nefrectomías en pacientes metastásicos equivalente al nuestro.

En nuestra serie, el porcentaje tan bajo de pacientes metastásicos (9,6%) resulta llamativo si lo comparamos con estudios previos, donde el porcentaje de pacientes nefrectomizados con enfermedad metastásica al diagnóstico se sitúa en torno al 50%^{123, 165, 166}. En estos estudios retrospectivos, con un elevado porcentaje de pacientes metastásicos al diagnóstico, la expresión baja de CAIX se asoció con peor pronóstico. Por el contrario, en el estudio de Zhang y col.¹²⁷, en el que el porcentaje de pacientes metastásicos, al igual que en nuestra serie, fue muy bajo (11,1%), no se encontró correlación entre la enfermedad metastásica y la expresión de CAIX.

Este dato es muy significativo porque, según nuestra hipótesis, son precisamente los pacientes con CAIX negativa los de peor pronóstico y, por tanto, los que con mayor probabilidad presentarían metástasis, ya fuera de inicio o con la evolución. Presentar un porcentaje muy bajo de pacientes metastásicos puede

afectar al análisis estadístico, ya que el número de eventos se reduce y el tiempo hasta el evento se diluye.

No podemos, sin embargo, concluir que el bajo porcentaje de pacientes metastásicos se haya asociado con un número inferior de pacientes con CAIX- respecto a estudios previos, ya que el análisis de la misma se ha realizado de forma cualitativa, a diferencia de otros estudios, en los que se ha realizado de forma cuantitativa (mediante porcentaje). Además, este porcentaje ha variado de unos estudios a otros e incluso algunos estudios no especifican el punto de corte a partir del cual se considera expresión baja de CAIX, por lo que los datos no son comparables.

La obtención y procesamiento de las muestras ha supuesto uno de los principales hándicaps de este estudio. A pesar de que en muchos otros hospitales ya está disponible el anticuerpo comercial de CAIX en el Servicio de Anatomía Patológica, como complemento para el diagnóstico diferencial de los distintos subtipos de CCR, hasta ahora no ha sido posible disponer de él en nuestro centro. La ventaja de disponer del anticuerpo comercial es que, tras la extracción de la pieza quirúrgica, toda ella es remitida al Servicio de Anatomía Patológica, para su procesamiento y análisis. De esta forma es posible seleccionar las muestras más representativas del tumor, e incluso tomar muestras adicionales en caso de que haya surgido algún problema con el procesamiento de la muestra.

En este estudio, al no disponer en el hospital del anticuerpo comercial de CAIX, ha sido precisa la colaboración de varios patólogos para el análisis de las muestras. La extracción tanto de la pieza de nefrectomía como de las muestras representativas de tejido tumoral y sano, utilizadas para el análisis de CAIX, se ha llevado a cabo por cirujanos del Servicio de Urología. Posteriormente, la muestra de nefrectomía ha sido remitida al Servicio de Anatomía Patológica del propio hospital para el análisis histológico de la pieza. Adicionalmente, las muestras de tejido sano y tumoral han tenido que ser procesadas en un laboratorio diferente al que ha llevado a cabo el procesamiento de la pieza de nefrectomía. Y posteriormente un patólogo independiente ha realizado el estudio inmunohistoquímico de CAIX.

Todo ello no solo ha supuesto una pérdida de 7 pacientes por defectos en la extracción o procesamiento de la muestra, sino que, al incluir dos patólogos diferentes para el análisis de cada pieza, se ha incrementado la variabilidad interobservador. Actualmente se está trabajando para lograr que todo el procesamiento de la pieza (análisis histológico del tumor y estudio inmunohistoquímico de CAIX) esté disponible y sea realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, por uno de los dos patólogos especializados en Urología. Esto permitirá disminuir las pérdidas por procesamientos inadecuados o defecto de la muestra, al no tener que extraer ningún fragmento del tumor para el análisis de CAIX por un patólogo independiente. Adicionalmente, la realización de ambos procedimientos por un único patólogo también disminuiría la variabilidad interobservador.

Por último, la técnica empleada para la detección de CAIX es otro factor determinante que puede haber influido en los resultados. La determinación de CAIX se puede realizar mediante transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) o mediante inmunohistoquímica. Uno de los pocos estudios prospectivos publicados hasta el momento ha sido el de Li y col.¹⁷⁰. En él, el valor pronóstico de CAIX fue analizado en 63 pacientes con ccCCR mediante técnica de RT-PCR, encontrando que la expresión baja de CAIX se asocia de forma significativa con peor supervivencia libre de metástasis. A pesar de que la RT-PCR es una técnica más precisa, también es más costosa y no está disponible en todos los centros. Con el fin de que nuestros resultados pudieran ser aplicables a la práctica clínica diaria, y por ser la técnica de referencia empleada en la mayoría de estudios que han analizado la expresión de CAIX, en este estudio se ha optado por utilizar la técnica de inmunohistoquímica. Por este mismo motivo, el análisis de expresión de CAIX fue cualitativo en lugar de un análisis cuantitativo. En el caso de haber obtenido resultados significativos, esto habría permitido simplificar la medición de la misma ya que, como se ha mencionado previamente, hasta ahora las distintas publicaciones utilizan puntos de corte diferentes para determinar la expresión de CAIX como baja o alta (si bien el más utilizado es el 85%), o incluso no especifican el punto de corte. Además, este porcentaje es estimado de forma

semicuantitativa por el patólogo, con el consiguiente margen de error que puede suponer y la variabilidad que puede producirse entre un patólogo y otro.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que la expresión de CAIX se ha medido de forma digital en el ccCCR. Este estudio, publicado en enero de 2017 por Ingles y col.¹⁷¹, permitiría disminuir la variabilidad entre patólogos y mejorar la precisión del análisis del porcentaje de expresión de CAIX. El principal inconveniente de esta técnica es su alto coste y baja disponibilidad, aunque se ha comenzado a utilizar en otros tumores, y es muy posible que en el futuro se extienda su uso, abaratando costes y convirtiéndose en una herramienta habitual de los patólogos clínicos.

En espera de que esta tecnología se desarrolle, se valide y esté disponible para la práctica clínica diaria, se está desarrollando una alternativa al análisis de expresión en CAIX en tejido tumoral: la expresión de CAIX en suero. Aunque la detección de CAIX en suero se llevó a cabo por primera vez en el año 1996 mediante RT-PCR¹²⁹, fue en 2010 cuando se validó su análisis mediante técnica de ELISA¹⁷². El trabajo publicado por Takacova y col.¹⁷³ en 2013, analiza la expresión de CAIX en el CCR mediante cuatro métodos diferentes: análisis de CAIX en tejido mediante inmunohistoquímica y *Western Blot*, y en suero mediante RT-PCR y ELISA. Las conclusiones de este estudio resumen la mayoría de los resultados obtenidos en otras publicaciones:

- La expresión de CAIX en tejido (medida mediante inmunohistoquímica y *Western Blot*) y en suero (medida mediante ELISA) es significativamente mayor en la variante de células claras respecto a las otras variantes de CCR.
- En aproximadamente un tercio de los pacientes con CCR se detectó CAIX en sangre mediante RT-PCR, y 3 de cada 4 correspondían a la variante de células claras.
- No hubo expresión de CAIX en sangre periférica de pacientes con tumores benignos (n=4) ni en los controles sanos.

- A mayor estadio tumoral menor probabilidad de CAIX positiva en suero, mediante técnica de RT-PCR (50% en T1 vs. 17% en T3).
- La expresión en suero de CAIX, mediante técnica ELISA (anticuerpo V/10), se correlaciona significativamente con el estadio tumoral (T1=87,51pg/ml respecto a T3=341.98 pg/ml, $p=0,046$).

Respecto a la utilidad de la expresión sérica de CAIX como marcador pronóstico, al igual que sucede con su expresión tisular, aún está por determinar. Por ello, aunque inicialmente no existía evidencia suficiente que justificara su inclusión en este estudio, actualmente se ha incorporado a nuestra investigación la expresión sérica de CAIX, como posible marcador pronóstico del ccCCR. Encontrar que la expresión en suero de CAIX se asocia con el pronóstico de la enfermedad podría ser útil no solo en el momento del diagnóstico, sino para monitorizar la evolución de la enfermedad, o incluso monitorizar los tratamientos.

Tanto la selección de la muestra (en la que se han incluido todos los pacientes sometidos a nefrectomía radical), como el procesamiento de la misma (en el Servicio de Anatomía Patológica del propio hospital), como la técnica empleada para el análisis de CAIX (análisis cualitativo mediante técnica de inmunohistoquímica) y el tipo de anticuerpo (comercial), a pesar de haber podido conllevar una serie de limitaciones, persiguen un objetivo común: que sea reproducible. Reducir la muestra a un grupo demasiado concreto de pacientes (como puede ser incluir únicamente pacientes metastásicos), utilizar técnicas muy específicas y de alta sensibilidad (como la RT-PCR), utilizar anticuerpos de alto coste diseñados en laboratorio (como el V/10) o realizar mediciones muy precisas pero complejas (como las técnicas digitales) permiten obtener resultados significativos con mayor facilidad, pero que luego no pueden ser aplicables a la práctica clínica diaria.

A pesar de no poder concluir que la expresión tisular de CAIX se relacione con el pronóstico del CCR, consideramos que, si en futuros estudios se tiene en cuenta que el porcentaje de pacientes metastásicos en nuestra población a estudio es bajo,

se analizan únicamente pacientes con ccCCR y se optimiza el procesamiento de las muestras, es previsible que confirmen la utilidad de CAIX como marcador pronóstico del CCR en la práctica clínica diaria.

2. FACTORES PRONÓSTICOS ACTUALES

En la búsqueda por mejorar la forma de evaluar el pronóstico de los pacientes con CCR es importante mantener actualizados los conocimientos previamente alcanzados. En los últimos años se ha producido un incremento en el diagnóstico del CCR, en parte debido a la mejora de las técnicas de imagen, lo que ha incrementado el número de tumores diagnosticados de forma incidental. La población a estudio, el tipo de tumores o los factores responsables del desarrollo de los mismos han podido variar, por ello en este estudio se ha llevado a cabo una actualización del valor pronóstico de los factores que habitualmente se emplean en la práctica clínica diaria.

2.1. CLASIFICACIÓN TNM

- **Tumor primario (T)**

En los tumores organoconfinados (T1 y T2) limitados al riñón, el estadio T está determinado por el tamaño del tumor. Los puntos de corte óptimos han ido variando a lo largo de las distintas ediciones en función de la evidencia científica del momento. Para este estudio se ha utilizado la última edición de la clasificación TNM, publicada en el año 2010. En esta clasificación, a la subdivisión de T1 aplicada en 2002 (T1a \leq 4 cm y T1b = 4-7 cm), se ha añadido una nueva subdivisión en el estadio T2: T2a (tumores entre 7 y 10 cm) y T2b (tumores >10 cm). Esta subdivisión, validada de forma independiente¹⁷⁴, está siendo cuestionada al existir estudios que no encuentran diferencias significativas en la SCE entre los estadios T2a y T2b^{175, 176}.

En nuestra serie no ha sido posible determinar si existen diferencias en la SCE entre el estadio T2a y T2b debido a la escasez de pacientes en estadio T2b (n=3). Sí

hemos encontrado que la SCE disminuye a la mitad para aquellos pacientes con tamaño tumoral >10 cm (SCE=45,5%) respecto a aquellos pacientes con tamaño tumoral ≤10 cm (SCE=90,6%) en el global de la muestra. No obstante hay que tener en cuenta que en este análisis se han incluido pacientes con enfermedad avanzada (T3 y T4) y, aunque el tamaño medio tumoral es similar entre pacientes con estadio localizado y con enfermedad avanzada, el número de pacientes con tamaño tumoral >10 es superior en este segundo grupo.

Respecto a la enfermedad localmente avanzada (T3 y T4), existen dos cambios significativos en la última edición de la clasificación TNM: uno en referencia a la afectación vascular y otro a la afectación directa de la glándula suprarrenal ipsilateral. La afectación de vena renal, antiguamente considerada estadio T3b, ha sido reclasificada a un estadio más precoz (T3a). Esta nueva clasificación propuesta por la AJCC (*The American Joint Committee of Cancer*) ha sido revalidada posteriormente por el *Consortio Internacional de Cáncer Renal con trombo venoso*, en el artículo de Martínez-Salamanca y col.¹⁷⁷. Por otra parte, la afectación directa de la glándula suprarrenal ipsilateral, considerada en ediciones previas como estadio T3a, ha sido reclasificada en la última edición a estadio T4 como resultado de varios estudios que demuestran que los pacientes con invasión directa de la glándula suprarrenal presentan peor supervivencia que aquellos que presentan afectación vascular, del tejido perirrenal o del seno renal^{178, 179, 180}.

Debido a que ningún paciente presentó afectación de vena cava en nuestra serie, todos los pacientes en estadio T3 correspondían a pacientes en estadio T3a, por lo que tampoco hemos podido evaluar esta nueva reclasificación. Asimismo, la escasez de pacientes en estadio T4 (n=5) ha impedido evaluar si la afectación de la glándula suprarrenal influye en la supervivencia.

En el análisis de la SCE en base al tumor primario (T) se aprecia que la SCE de pacientes con estadio T4 se sitúa entre el estadio T2 y T3. Consideramos que la escasez de pacientes en estadio T4, junto al elevado porcentaje de pacientes con estadio tumoral T3 que presentaba simultáneamente afectación metastásica (27,8%), podrían ser los causantes de dicha superposición, por lo que se ha llevado

a cabo un análisis adicional agrupando a los pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3 y T4). El análisis, tras esta agrupación, corrobora que a mayor tumor primario (T) peor SCE y peor SLP.

- **Afectación ganglionar (N) y metastásica (M)**

La afectación ganglionar en nuestra serie está presente en un 11% de los pacientes al diagnóstico, y cuatro pacientes desarrollaron enfermedad ganglionar con la evolución, datos similares a los publicados en otras series¹⁸¹. La afectación metastásica al diagnóstico, como ya se ha mencionado previamente, ha sido de tan solo el 9,6%. Más de la mitad de pacientes que desarrollaron metástasis durante el seguimiento murieron por su enfermedad (SCE=47,5%). Como cabría esperar, en aquellos pacientes con metástasis de inicio el pronóstico fue significativamente peor, la SCE a 5 años fue de tan solo el 14,5%.

Los pacientes con afectación ganglionar presentaron una SCE=27,3%, si bien es preciso considerar que 3 de cada 4 pacientes con afectación ganglionar presentaron enfermedad metastásica concomitante, por lo que los datos de supervivencia se aproximan más a la de los pacientes con afectación metastásica. Estos datos concuerdan con el artículo publicado por Karakiewicz y col.¹⁸¹ en el que los pacientes con afectación únicamente nodal presentaban una SCE a 5 años cercana al 40%, mientras que la SCE descendía a cerca del 30% para aquellos pacientes con enfermedad metastásica (independientemente del estadio T y la afectación ganglionar).

Se puede concluir que la presencia de afectación ganglionar y/o metastásica en este estudio también han demostrado ser factores que afectan tanto a la SCE como a la SLP, aunque no ha sido posible determinar en qué medida afecta cada una, debido a que el 75% de los pacientes presentaron afectación concomitante de ambas.

Por último, el análisis conjunto del estadio tumoral, en función de la clasificación TNM, confirma que tanto la SCE como la SLP disminuyen significativamente de forma progresiva en cada estadio (Tabla 98), por lo que la

última edición de la clasificación TNM sigue siendo válida para el estadiaje de pacientes en nuestra muestra.

Tabla 98. SCE y SLP a 5 años en función de los distintos estadios TNM en nuestra serie (n=73)

Estadio	SCE	SLP
Estadio I	100%	96,8%
Estadio II	86,7%	66,0%
Estadio III	61,5%	30,8%
Estadio IV	32,7%	22,7%

2.2. GRADO NUCLEAR

La clasificación del grado nuclear se encuentra ampliamente extendida en la práctica clínica diaria por su valor como factor pronóstico independiente en el CCR¹⁸², y hoy en día aún está recomendada en las guías de práctica clínica^{50, 58}. A pesar de la extensión de su uso, se han evidenciado discrepancias interobservador en la aplicación de esta clasificación, así como solapamiento en la supervivencia de los grupos intermedios (grados 2 y 3)⁶⁸. Por ello, varios grupos han propuesto versiones simplificadas de dicha clasificación agrupando los grados nucleares bajos (1+2) con o sin agrupación de los grados nucleares altos (3 y 4), obteniendo resultados en supervivencia superponibles a los de la clasificación original en cuatro grados^{183, 184}.

También se ha cuestionado la aplicabilidad de la clasificación Fuhrman para los tumores cromóforos^{69, 70}. En espera de datos más concluyentes, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) ha recomendado no utilizar el grado nuclear Fuhrman en este subgrupo histológico. Asimismo, en respuesta a las críticas realizadas a la clasificación Fuhrman, la ISUP ha propuesto una nueva clasificación del grado nuclear (clasificación de la ISUP) en base a la prominencia del nucleolo, por ser este el factor más determinante a la hora de establecer el grado nuclear⁷¹. Esta clasificación, que ya ha sido validada para los CCR de células claras y papilares, está recomendada desde el año 2016 por la OMS para su

utilización en la práctica clínica diaria en estos subtipos celulares¹. En el resto de subtipos aún no ha sido validada, pero puede utilizarse con fines descriptivos ¹⁸⁵.

En nuestra serie se ha utilizado el grado nuclear Fuhrman, por ser la clasificación que se encontraba vigente en ese momento. A pesar de la falta de homogeneidad en los datos (al haber sido analizadas las muestras por distintos patólogos), existe una relación significativa entre el grado nuclear y la SCE. Los datos muestran una SCE similar en los grados bajos (1 y 2), que empeora de forma progresiva en los grados más altos (3 y 4 respectivamente). Asimismo, no se han detectado pacientes en estadio I de la clasificación TNM con grado nuclear alto (4) ni pacientes en estadio IV con grado nuclear bajo (1 y 2). Estos datos concuerdan con los estudios que defienden que la versión simplificada de la clasificación Fuhrman permite disminuir la variabilidad interobservador sin comprometer la capacidad para determinar la SCE¹⁸⁶.

En nuestra muestra, la clasificación Fuhrman tiene mayor potencia para valorar la SLP. Existe una tendencia lineal significativa a la progresión a medida que el grado nuclear es mayor. Ninguno de los pacientes con grado nuclear 1 que ha alcanzado el seguimiento a 5 años ha presentado progresión, mientras que más del 80% de los pacientes con grado nuclear 4 sí la han presentado.

A la luz de estos resultados consideramos que, por el momento, sería interesante que los patólogos hicieran referencia a ambas clasificaciones (Fuhrman e ISUP), en espera de obtener datos concluyentes a favor de una u otra.

2.3. NECROSIS TUMORAL

La presencia de necrosis tumoral es un conocido factor pronóstico del CCR. Tanto es así que fue incluida (junto al estadio TNM, el tamaño tumoral y el grado nuclear) en el modelo predictivo descrito por el grupo de la Clínica Mayo en 2002 (SSiGN)⁸².

En nuestra serie la necrosis tumoral estaba presente en un 42,5% de los pacientes, sin embargo, en el análisis estadístico no se encontró asociación entre la

presencia de la misma y la SCE o la SLP. Existen varios factores que pueden haber influido en los resultados obtenidos. En primer lugar, existe un importante número de pacientes (n=27) en los que no se ha podido determinar la presencia o ausencia de necrosis. En segundo lugar, como apuntaron Sengupta y col.¹⁸⁷ en uno de los estudios retrospectivos más amplios acerca de la necrosis como factor pronóstico en el CCR, existen múltiples definiciones y formas de necrosis, siendo la coagulativa la más común en el CCR. El hecho de que en nuestro estudio participaran varios anatomopatólogos no especializados en urología, para el análisis histológico de las muestras, puede haber condicionado una mayor variabilidad en la determinación de necrosis.

Por último, es importante tener en cuenta que no todos los estudios publicados han encontrado la presencia de necrosis tumoral como un factor independiente de peor pronóstico en el CCR. En el año 2009 Klatte y col.¹⁸⁸ publicaron el primer estudio prospectivo en el que se analizó la necrosis tumoral en 343 pacientes como factor pronóstico del CCR de células claras. La presencia de necrosis resultó no ser un factor pronóstico independiente al realizar el análisis multivariante. Sin embargo, en este mismo estudio, el porcentaje de necrosis tumoral sí resultó ser un factor pronóstico independiente, incluso en el análisis multivariante. Son pocos los artículos publicados en esta línea. Recientemente Renshaw y col.¹⁸⁹ han publicado un artículo en el que también han encontrado que la cuantificación mediante porcentaje de la necrosis tumoral es un factor pronóstico independiente del ccCCR, afianzando los resultados previos de Klatte.

A la luz de estos nuevos hallazgos, además de que actualmente ya disponemos de patólogos especializados, se ha comenzado a determinar el porcentaje de necrosis tumoral en las piezas de nefrectomía realizadas en nuestro centro, con el fin de poder corroborar en estudios futuros los datos publicados por Klatte y Renshaw.

2.4. AFECTACIÓN CAPSULAR

En la clasificación TNM aquellos tumores que sobrepasan la cápsula renal y afectan al tejido perirrenal se consideran estadio T3a y, por tanto, de peor pronóstico. Pero determinar si un tumor renal ha sobrepasado la cápsula renal o únicamente la afecta, en ocasiones puede resultar difícil para los patólogos, porque los CCR presentan a menudo una pseudocápsula que desplaza u oblitera la cápsula renal. Thomas y col.¹⁹⁰ publicaron un estudio en el que determinaron que la presencia de células tumorales en la grasa perirrenal (y no otros tipos de afectación de la cápsula renal) era el único factor pronóstico independiente de supervivencia cáncer específica. Por tanto, para considerar que un tumor sobrepasa la cápsula renal y afecta al tejido perirrenal (T3a) debe evidenciarse la presencia de células tumorales en la grasa perirrenal.

La afectación de la cápsula renal (sin sobrepasarla), como variable pronóstica del CCR localizado (T1 y T2) ha sido menos estudiada. En el año 2006 se publicó el primer estudio que evidenció que la presencia de afectación capsular se asociaba con una peor SCE en pacientes con tumores renales estadio T2¹⁹¹. Los estudios publicados posteriormente han sido dispares: Cho y col.¹⁹², también encontraron que la afectación capsular era un factor pronóstico independiente de la SCE y de la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en pacientes con tumores localizados, mientras que Süer y col.¹⁹³ no encontraron diferencias estadísticamente significativas. El meta-análisis publicado en 2013, en el que se analizan más de 2.000 pacientes provenientes de 6 estudios (incluyendo los tres citados anteriormente), ha concluido que la afectación de la cápsula renal en pacientes con CCR localizado (T1 y T2) es un factor pronóstico tanto de la SCE como de la SLR ¹⁹⁴.

En nuestra muestra la afectación capsular en el total de la serie se asocia con peor SCE, pero estos datos son a expensas de los pacientes con enfermedad localmente avanzada (en los que la cápsula renal se encuentra desbordada). Se ha analizado también si la afectación renal en tumores organoconfinados (T1 o T2) podría asociarse con menor SCE y/o SLP. Debido a un tamaño muestral insuficiente y a que el número de eventos es mucho menor en estadios localizados,

en este caso no hemos logrado resultados concluyentes que avalen los datos publicados en el meta-análisis de 2013.

2.5. AFECTACIÓN VASCULAR

La afectación de la vena renal implica una enfermedad localmente avanzada (T3a) y, por tanto, es un factor de peor pronóstico dentro de la clasificación TNM, como se ha visto anteriormente. En nuestra serie los pacientes con microinvasión vascular y/o afectación de la vena renal han presentado de manera significativa peor SCE y peor SLP que aquellos que no la presentaban. Esto concuerda con lo publicado previamente en la literatura ^{195, 196}. Al no presentar ningún paciente afectación de vena cava (inferior o superior), no ha sido posible determinar si el nivel del trombo tumoral es un factor pronóstico independiente del CCR, tal como se recoge en la clasificación TNM.

2.6. DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE

Aunque en ocasiones se utilice el término carcinoma renal sarcomatoide, es preciso aclarar que los tumores sarcomatoides son aquellos que derivan de células mesenquimales, mientras que los CCR provienen de células del epitelio renal, por lo que, independientemente de que los CCR puedan presentar diferenciación sarcomatoide, los CCR y los tumores sarcomatoides pertenecen a grupos diferentes de tumores renales según la clasificación de la OMS de 2016¹.

Los CCR con diferenciación sarcomatoide en realidad sufren una desdiferenciación hacia células típicas de los tumores mesenquimales, más agresivos, con mayor capacidad para metastatizar y peor respuesta a los tratamientos actuales del CCR metastásico, por lo que el pronóstico empeora significativamente en los pacientes que presentan esta característica¹⁹⁷.

La presencia de diferenciación sarcomatoide es por sí misma un factor pronóstico del CCR, pero Zhang y col.¹⁹⁸ han ido más allá al cuantificar el porcentaje de la misma. En su estudio, cada incremento del 10% de diferenciación

sarcomatoide aumentaba un 6% el riesgo de muerte por CCR ($p=0,028$). Y aquellos pacientes que presentaban $\geq 30\%$ de diferenciación sarcomatoide tenían un 52% más de riesgo de morir por CCR que aquellos con un porcentaje $< 30\%$. Adibi y col.¹⁹⁹ obtuvieron resultados similares, asociando un porcentaje de diferenciación sarcomatoide $> 40\%$ con la SG de pacientes con CCR.

En nuestro estudio únicamente se ha analizado la presencia o no de diferenciación sarcomatoide, presente en el 6,8% ($n=5$) de los pacientes. La presencia de la misma empeoró significativamente tanto a la SCE como a la SLP. De los 5 pacientes con diferenciación sarcomatoide solo uno permaneció libre de enfermedad durante los 5 años de seguimiento, mientras que los otros cuatro fallecieron por la enfermedad en menos de 12 meses.

De igual manera que con la necrosis tumoral, a raíz de los estudios publicados en 2015 por Zhang y Adibi, se incorporará en nuestro centro la determinación del porcentaje de afectación sarcomatoide en el análisis histológico de la muestra para poder evaluar su utilidad en futuros estudios.

2.7. ESCALAS PRONÓSTICAS

Las escalas pronósticas más utilizadas en la práctica clínica habitual y validadas de forma externa son: SSIGN, UISS y MSKCC ²⁰⁰⁻²⁰².

En nuestro estudio, la ausencia de especificación del grado nuclear en el 43,8% de los informes de anatomía patológica ha supuesto un reto para evaluar dichas escalas, dado que tanto la escala SSiGN como la UISS lo incluyen como uno de sus parámetros. Esto nos ha obligado a incluir dos subgrupos de riesgo intermedios (riesgo bajo/intermedio y riesgo intermedio/alto) para aquellos pacientes que podrían clasificarse en ambos grupos en función de su posible grado nuclear. Se pone nuevamente de manifiesto la necesidad de disponer de patólogos especializados que realicen informes anatomopatológicos completos. A pesar de ello, hemos demostrado la utilidad de dichas escalas pronósticas en nuestra serie, tanto para la SCE como para la SLP. Por tanto, la ausencia de alguno de los

parámetros no debe impedir que utilicemos dichas escalas para tener una aproximación del pronóstico de los pacientes.

En nuestra serie, tanto la escala SSIGN como la escala UISS en pacientes no metastásicos (N0, M0) han demostrado presentar una relación significativa con el pronóstico, presentando a mayor riesgo en la escala peor SCE a 5 años, al igual que en los estudios que propusieron estas escalas, así como en posteriores estudios de validación^{84, 87, 200, 201}. Al comparar nuestros resultados con dichos estudios (tablas 99 y 100) observamos que en la escala SSIGN los pacientes de nuestra serie presentan mayor SCE respecto a los estudios previos. Esto puede deberse a que en nuestro estudio, además del CCR de células claras, se han incluido otros subtipos histológicos de CCR. Además, hay que tener en cuenta que en nuestra escala existen dos subgrupos intermedios adicionales, lo que también puede haber influido en los resultados. La escala SSIGN ha sido recientemente reevaluada en una serie más contemporánea de pacientes y se ha revalidado su utilidad en la actualidad, incluso indicando su aplicabilidad a pacientes sometidos a nefrectomía parcial²⁰⁰, lo que corrobora nuestros resultados en nefrectomía radical.

Curiosamente, en la escala UISS (N0, M0), en el grupo de alto riesgo, hemos encontrado peor SCE que la reflejada en las series previas. Además de los posibles sesgos mencionados anteriormente (subtipos histológicos diferentes y grupos intermedios adicionales), es preciso indicar que para valorar el pronóstico de pacientes no metastásicos la escala UISS (N0, M0) ha demostrado ser menos precisa que la escala SSIGN, como así lo reflejan los estudios publicados^{203, 204}.

Tabla 99. SCE en función del riesgo de la escala SSiGN

RIESGO	Escala SSiGN		
	Original ⁸⁴	Validación ²⁰⁰	Nuestro estudio
Bajo	97 %	94-99 %	100 %
Intermedio	73 %	54-82 %	92 %
Alto	31 %	7-47 %	55 %

Tabla 100. SCE en función del riesgo de la escala UISS (N0, M0)

RIESGO	Escala UISS (N0, M0)		
	Estudio original ⁸⁷	Estudio de validación ²⁰¹	Nuestro estudio
Bajo	91,1 %	93 %	100 %
Intermedio	80,4 %	78 %	91,7 %
Alto	54,7 %	48 %	30 %

Al evaluar los pacientes metastásicos, las escalas han demostrado tener menor utilidad en nuestro estudio. La escala UISS (N1 y/o M1) no ha demostrado ser útil para evaluar el pronóstico, y respecto a la escala MSKCC (modificada según los Criterios de Heng), que se emplea en pacientes metastásicos, solo se ha podido confirmar que los pacientes con riesgo alto presentan peor pronóstico que aquellos con riesgo bajo o intermedio. La razón por la que en esta última sí se ha obtenido un resultado significativo, es probable que se deba a que, al no estar incluido el grado nuclear como uno de los factores pronósticos, no ha sido preciso recurrir a la subdivisión en grupos intermedios. En cualquier caso, el escaso número de pacientes metastásicos ha influido de forma significativa en los resultados obtenidos, por lo que dichos resultados no deberían considerarse como decisivos para considerar menos válidas estas escalas.

Otra de las principales limitaciones del estudio es que, en nuestro caso, el tratamiento paliativo recibido por dichos pacientes no ha sido sistemático, si bien la mayoría han recibido terapia molecular, algunos de ellos han sido tratados mediante cirugía de rescate o incluso radioterapia. Existe evidencia de que la nefrectomía citorreductiva en pacientes metastásicos supone un beneficio en la supervivencia si los pacientes no presentan otros factores de alto riesgo asociados^{205, 206}.

A pesar de que las escalas mencionadas siguen siendo útiles, deben revalidarse y adaptarse a las nuevas terapias disponibles. La escala MSKCC es un claro ejemplo de ello; desde su primera versión en 1999 ha sufrido varias modificaciones, con la llegada del IFN- α , y más recientemente con las nuevas terapias antiangiogénicas. La última escala MSKCC, que incluye los criterios de Heng, y que desde su validación también es conocida como escala IMDC, está siendo hoy en día

reevaluada, al considerar que la ratio neutrófilos/linfocitos puede tener mayor utilidad que el simple conteo de neutrófilos²⁰⁷. Lo que persiguen estas modificaciones es mejorar la precisión de las escalas pronósticas, con el fin de optimizar la indicación de los distintos tratamientos (no exentos de efectos adversos), y que esta se realice en base al pronóstico de los pacientes. Sin embargo, no podemos limitarnos a evaluar el pronóstico de pacientes con enfermedad metastásica (como hace esta escala); hay que considerar que el tratamiento precoz, en pacientes con enfermedad localizada y alto riesgo de diseminación, podría ser más beneficioso que en aquellos que ya han desarrollado metástasis. La búsqueda de marcadores pronósticos útiles, también en fases precoces de la enfermedad, justifican la realización de estudios como el presente.

3. RELACIÓN ENTRE CAIX Y OTROS MARCADORES PRONÓSTICOS

3.1. MARCADORES PRONÓSTICOS ACTUALES

La expresión positiva de CAIX en otros tumores, como los de mama, pulmón, cabeza y cuello o cerebrales, se ha relacionado de forma significativa con mayor grado nuclear, mayor necrosis, peor estadio de la enfermedad y peor pronóstico¹⁰³. En el caso del CCR sucede lo contrario, es la expresión negativa de CAIX la que parece relacionarse con un peor pronóstico y, por tanto, sería esperable que fuera la expresión negativa de CAIX la que se relacionara con marcadores de mal pronóstico.

- **Factores anatómicos**

Existen publicaciones que han relacionado la expresión positiva de CAIX con mayor tamaño tumoral en tumores como el de pulmón²⁰⁸. Al realizar este análisis en nuestra serie de pacientes con CCR no hemos encontrado relación lineal entre la expresión de CAIX y el tamaño tumoral, por lo que se realizó un análisis complementario agrupando el tamaño en categorías, utilizando como puntos de

corte los de la actual clasificación TNM (4 cm, 7 cm y 10cm). En este análisis hemos encontrado asociación significativa entre la expresión negativa de CAIX y un tamaño tumoral >10 cm en pacientes con tumores de células claras (n=57), independientemente del estadio tumoral, dato que hasta ahora no había sido demostrado en otros estudios de pacientes con CCR ^{127, 163, 169}.

Adicionalmente se ha evaluado si la expresión de CAIX se asocia con los distintos parámetros de la clasificación TNM (tamaño y estadiaje, afectación ganglionar y metástasis). Debido a la escasez de pacientes en alguno de los estadios T, ha sido preciso agruparlos en localizados (T1 y T2) y compararlos con los avanzados (T3 y T4). En esta ocasión, no hemos encontrado asociación entre la expresión de CAIX y el estadio (T), la afectación ganglionar (N) o la afectación metastásica (M). Otros estudios con mayor número de pacientes, y en los que no fue necesaria esta agrupación, tampoco han encontrado relación entre la expresión de CAIX y la clasificación TNM^{163, 127}. Contrariamente a estos resultados, el grupo de Takacova y col. sí han encontrado una asociación entre la expresión negativa de CAIX (tanto en suero como en tejido) con mayor estadiaje (T) en pacientes con ccCCR. Esta discrepancia entre estudios ha podido deberse a dos factores: que el análisis en suero se realizó con un marcador no comercial (V10), a diferencia de la mayoría de estudios publicados, y que en el análisis tisular se cuantificó la expresión de CAIX, mientras que en nuestro estudio la técnica inmunohistoquímica ha sido cualitativa.

- **Factores histológicos**

Varios estudios retrospectivos han establecido una relación entre la expresión de CAIX negativa (o baja) y mayor grado nuclear, presencia de necrosis, o diferenciación sarcomatoide^{114, 127}. Para corroborar estos resultados hemos intentado reproducir estos hallazgos en nuestro grupo de pacientes. La ausencia de información en lo referente al grado nuclear y la necrosis tumoral, en el 43,8% y 37% de los pacientes respectivamente, ha supuesto una limitación a la hora de

obtener resultados concluyentes. Respecto a la diferenciación sarcomatoide, tampoco se obtuvo una asociación estadística.

Respecto a la relación entre la expresión de CAIX y la afectación vascular, el grupo español de Rubio-Briones y col.²⁰⁹ describieron que en el CCR la expresión positiva de CAIX se correlacionaba con mayor densidad microvascular; sin embargo, la relación entre la expresión de CAIX y la afectación vascular no ha sido demostrada, ni en estudios previos ni en nuestro análisis.

El último parámetro histológico analizado fue la afectación de la cápsula renal. Encontramos una relación significativa entre la expresión positiva de CAIX y la afectación de la cápsula renal. Esta misma relación se mantuvo en el subgrupo de pacientes con ccCCR, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,09$), probablemente debido a un menor número de pacientes en este subgrupo ($n=57$).

Como se ha mencionado anteriormente, cuando la cápsula renal se desborda y se alcanza la grasa perirrenal se considera un estadio avanzado (T3), pero la cápsula puede verse afectada sin llegar a estar desbordada en pacientes con estadios localizados. Algunos estudios han relacionado la afectación capsular en estadios localizados con peor pronóstico^{191, 192}. Para entender mejor si la expresión de CAIX juega un papel en este tipo de pacientes, se realizó un subanálisis en el grupo de pacientes con enfermedad localizada (estadios I y II). Nuevamente, se encontró una relación significativa entre la expresión positiva de CAIX y la afectación de la misma. Es más, de los 43 pacientes con CCR localizado 11 presentaron CAIX negativa, y ninguno de ellos mostró afectación de la cápsula renal.

Si tenemos en cuenta que la afectación de la cápsula renal se ha relacionado con peor SCE¹⁹⁴, y que la principal hipótesis de este estudio es que la expresión negativa de CAIX se asocia con peor pronóstico, lo esperable hubiera sido que la

expresión negativa de CAIX (y no la positiva) fuera la que se asocia con la afectación capsular.

Los resultados obtenidos pueden deberse a que, aunque la CAIX es fundamentalmente conocida por regular el pH celular, presenta una segunda función menos conocida, y que cada vez está cobrando mayor relevancia, su papel en la migración celular. Por una parte la expresión de CAIX genera un gradiente de pH en la célula por el que se promueve la formación de lamelipodios, induciendo la migración celular^{210, 211} y, por otra, la expresión de CAIX disminuye la adhesión célula-célula, al disminuir la expresión Cadherina-E²¹². Esta relación inversa entre CAIX y Cadherina-E también ha sido corroborada en nuestro estudio.

En otros tumores la expresión elevada de CAIX se asocia con mayor diseminación tumoral y peor pronóstico, mientras que en el CCR parece suceder a la inversa. El papel de CAIX en la migración celular puede ser la clave de este fenómeno. Según los resultados obtenidos en nuestra muestra, en el CCR la expresión positiva de CAIX induciría la migración hacia la cápsula renal (con menor riesgo de diseminación) mientras que la expresión negativa de CAIX podría asociarse con una diseminación hacia el seno renal, e invasión vascular, lo que podría conllevar tumores más agresivos. Esto último no ha podido ser corroborado o refutado en nuestro estudio, al no haber podido relacionar la expresión negativa de CAIX con la afectación vascular, ni con mayor afectación ganglionar o metastásica. Tampoco existen en la literatura publicaciones que apoyen o refuten nuestros resultados.

La evaluación del patrón de migración celular en el CCR en función de CAIX puede resultar complejo y costoso, y es posible que esa sea la razón por la que no se ha realizado hasta ahora, sin embargo, podría ser una nueva línea de investigación muy interesante, que podría ayudar a entender el papel opuesto de CAIX en el pronóstico del CCR respecto a otro tipo de tumores como el de cérvix, mama, pulmón, etc. En cualquier caso, los datos obtenidos en este estudio deben ser tomados con precaución, especialmente si tenemos en cuenta que la muestra es de 73 pacientes en total, de los cuales 48 presentaron estadio localizado (I o II) y que no hay estudios previos que apoyen o refuten los resultados. Por tanto, sería

muy recomendable realizar un nuevo estudio para corroborar estos resultados antes de analizar el patrón de migración celular en función de CAIX.

- **Escalas pronósticas**

Finalmente, se analizó la relación de CAIX con las distintas escalas pronósticas (SSiGN, UISS y MSKCC), sin encontrar asociación en ningún caso. Teniendo en cuenta las limitaciones descritas previamente para el análisis de estas escalas (relacionadas con los datos histológicos), así como el hecho de que ha sido necesario incluir subdivisiones en los grupos de riesgo para poder realizar el análisis estadístico, no podemos considerar que los resultados obtenidos en este análisis sean concluyentes. Sin embargo, ante la escasez de publicaciones al respecto, hemos estimado oportuno reflejar nuestros resultados negativos para que en futuras investigaciones se considere la importancia de los datos histológicos y se constate la desigual distribución de los pacientes en los distintos grupos de riesgo de las escalas pronósticas, lo que puede condicionar los resultados estadísticos si no se recoge una muestra suficiente de pacientes.

3.2. MARCADORES PRONÓSTICOS EMERGENTES

Este tipo de marcadores aún no han sido validados como factores pronósticos del CCR, sin embargo, al igual que en el caso de la CAIX, se está estudiando qué papel juegan en el desarrollo y progresión del CCR, por lo que conocer su relación con la expresión de CAIX puede ser de gran utilidad en el futuro.

- **Cadherina-E**

La Cadherina-E es una molécula de adhesión, característica de las células epiteliales. Durante el proceso de transición epitelial-mesenquimal (EMT) las células epiteliales sufren un proceso de desdiferenciación hacia células mesenquimales, perdiendo sus uniones intercelulares, lo que les confiere la capacidad para degradar la matriz extracelular, alcanzar el torrente sanguíneo y linfático y diseminarse a otros órganos²¹³. Este proceso de transición epitelial-mesenquimal se refleja como una disminución de Cadherina-E. Esta disminución

de Cadherina-E se ha relacionado con peor pronóstico y mayor probabilidad de metástasis en muchos cánceres, incluido el cáncer renal^{214, 215}.

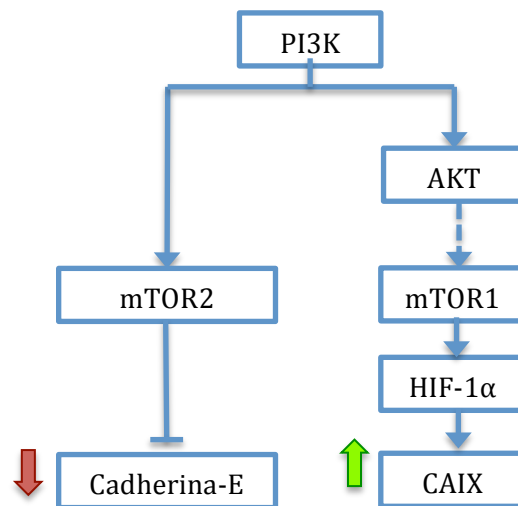
Apenas existen publicaciones que estudien la relación entre CAIX y Cadherina-E. En 2003 Svastová y col.²¹⁶ realizaron un estudio en líneas celulares de epitelio renal canino (MDCK), modificadas para expresar de forma constitutiva CAIX. En dicho estudio, por primera vez, encontraron que la CAIX interaccionaba con la catenina B produciendo una reducción de la expresión de Cadherina-E, y con ello una disminución en la capacidad de adhesión celular. Nueve años más tarde, se publicó otro estudio, también en células MDCK, que corroboraba los resultados obtenidos por Svastová²¹².

Considerando el creciente papel de CAIX en la migración de células tumorales, hemos analizado su relación con la expresión de Cadherina-E y hemos encontrado una relación inversa, estadísticamente significativa, entre la expresión de CAIX y la de Cadherina-E. Según nuestros resultados, la expresión positiva de CAIX se relaciona con expresión nula o débil de Cadherina-E (y viceversa) en los pacientes con CCR. Estos hallazgos son relevantes, no solo porque apenas existen publicaciones al respecto, sino porque concuerdan con las publicaciones previas, con la ventaja de haber sido realizados por primera vez en tejido renal humano.

Además de la interacción entre CAIX y catenina B descrita por Svastová, otra de las razones por la cual la expresión positiva de CAIX podría estar relacionada con una expresión disminuida de Cadherina-E en el CCR es a través de la vía PI3/AKT/mTOR. Si bien no existen estudios que hayan relacionado de forma directa la activación de la vía PI3/AKT/mTOR con una expresión positiva de CAIX y una expresión disminuida de Cadherina-E, recientes publicaciones parecen apoyar de forma indirecta esta teoría. Por una parte, es conocida la relación entre la activación de la vía PI3/AKT/mTOR en el cáncer renal y la activación de HIF-1 α (a través del complejo mTOR1)¹⁴. A su vez, como consecuencia de la activación de HIF-1 α se induce la expresión de CAIX⁹. Por otra parte, existen estudios en otros tipos de tumores que han relacionado la activación de la vía PI3/AKT con una disminución de Cadherina-E^{217, 218}. En la línea con lo que sucede en otros tumores, en líneas celulares de CCR se ha encontrado que la inhibición de la vía mTOR2

(normalmente activada por PI3/AKT) produce una regulación positiva de la Cadherina-E¹⁶. Por tanto, la activación de la vía PI3/AKT en el cáncer renal podría producir, mediante la activación de la vía mTOR1 un incremento de CAIX y, a su vez, mediante la activación de la vía mTOR2, una disminución de Cadherina-E, lo que justificaría la relación inversa de ambas (figura 90).

Figura 90. Teoría acerca de la relación inversa de CAIX y Cadherina-E en el CCR



En el análisis realizado en el subgrupo de pacientes con ccCCR, a pesar de mantenerse la proporción de pacientes con CAIX positiva que presentan una expresión débil o nula de Cadherina-E (y viceversa), los resultados obtenidos no son estadísticamente significativos, probablemente por tratarse de un grupo menor de pacientes. Teniendo en cuenta el creciente interés que está generando el papel de CAIX en la migración celular, merece la pena realizar estudios adicionales, específicamente en pacientes con ccCCR, para verificar si los resultados obtenidos en el global de la muestra se confirman en pacientes con ccCCR.

- **VEGF**

En 2004 Jubb y col.²¹⁹ encontraron una correlación entre la expresión de CAIX y VEGF. Dado que tanto VEGF como CAIX se han valorado como factores pronósticos del CCR, consideramos útil estudiar nuevamente esta asociación.

En nuestro caso, no hemos encontrado correlación significativa entre VEGF y CAIX en el global de la muestra de pacientes con CCR, pero sí en el subgrupo de

pacientes con CCR de células claras (ccCCR), de tal forma que ningún paciente con ccCCR y CAIX negativa expresó de forma intensa VEGF. Los datos obtenidos se contraponen con el estudio publicado por Puhoc y col. en 2008¹⁵⁹. En este estudio, realizado en 122 pacientes con ccCCR, se encontró una relación inversa entre la expresión de CAIX y la expresión de VEGF. Además del número de pacientes, que en nuestro estudio es limitado, puesto que únicamente se pudo analizar la expresión conjunta de CAIX y VEGF en 28 pacientes, el lugar de realización del estudio (España vs. Japón), el tipo de anticuerpo utilizado para el análisis de CAIX (monoclonal vs. policlonal), la clasificación tumoral empleada (2002 vs. 2010) y el tipo de análisis de CAIX (cualitativo vs. cuantitativo), pueden haber influido en los resultados.

Hay que considerar que tanto la expresión de VEGF como la de CAIX se producen como consecuencia de la activación de la vía HIF-1 α en el CCR^{220, 221}. En el caso del ccCCR esta activación se produce por la mutación del gen VHL (situado en el cromosoma 3) en más del 90% de los pacientes con ccCCR esporádico y en todos los pacientes con enfermedad de Von Hippel Lindau, que presentan la alteración de este gen de forma hereditaria^{222, 223}. Los resultados obtenidos en nuestro estudio, en el que el 89,3% de los pacientes expresaron VEGF de forma intensa o moderada, y el 89,3% de los pacientes presentaron CAIX positiva, se corresponderían con este grupo mayoritario de pacientes con mutación del gen VHL.

La expresión negativa de CAIX en pacientes con ccCCR (y que a su vez tienen expresión más baja de VEGF), se podrían corresponder con ese 10% de pacientes cuyos tumores se producirían como consecuencia de mutaciones diferentes a las del gen VHL, como pueden ser mutaciones en los cromosomas 4p, 8q, 9p, 14q, etc., que determinarían un peor pronóstico ²²⁴⁻²²⁸. En este sentido, Patard y col.¹⁶⁶ encontraron una relación estadísticamente significativa entre la expresión alta de CAIX y la mutación del gen VHL. Además, encontraron que la expresión baja de CAIX (<85%), junto a la ausencia de mutación de VHL, se relacionaba de forma significativa con tumores más agresivos y con menor SCE. Todo ello refuerza la

idea de que la expresión baja o negativa de CAIX se asocia con ausencia de mutación VHL y con peor pronóstico.

En este estudio no se ha planteado corroborar los datos de Patard, debido al alto coste de analizar el gen VHL, en espera de confirmar si la expresión negativa de CAIX se correlacionaba con peor pronóstico. De poder confirmarse estos resultados, correlacionar la expresión de CAIX y VEGF con la de la mutación del gen VHL podría ser de gran utilidad, puesto que podría utilizarse la expresión de CAIX y VEGF como marcador indirecto de esta mutación, evitando tener que medir directamente el gen (con el sobre coste y la complejidad que ello conlleva).

- **Receptores de VEGF (VEGFR)**

La importancia de los VEGFR radica en que son la principal diana de gran parte de las terapias moleculares contra el CCR metastásico (axitinib, bevacizumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, etc.). La expresión de VEGFR1 y VEGFR2 ha sido asociada con los estadios de la enfermedad, así como con el grado Fuhrman, pero todavía no ha sido posible determinar su relación con el pronóstico del CCR^{229, 230}. Por su parte, la expresión de CAIX ha sido evaluada en los últimos años como marcador de respuesta a la terapia antiangiogénica en pacientes con CCR metastásico, con resultados contrapuestos^{169, 231, 232}. En este estudio, debido al escaso número de pacientes metastásicos al diagnóstico en nuestra serie (n=7), y a la variabilidad de los tratamientos paliativos recibidos, no ha sido viable evaluar la expresión de CAIX como marcador de respuesta a la terapia antiangiogénica, pero de forma indirecta hemos podido evaluar su relación con los distintos VEGFR, principales dianas de la terapia molecular.

En nuestra serie la expresión de los receptores VEGFR1 y VEGFR2 (agrupada en nula o débil vs. moderada o intensa) es significativamente inferior en los ccCCR respecto al resto de subtipos histológicos de CCR. Estos datos van en la misma línea que lo publicado por Song y col. en 2014²³³. En este estudio tanto la expresión de VEGF como la de VEGFR2 fue mayor en el carcinoma papilar tipo 1 que en el de células claras. En relación con la expresión de VEGFR3, al igual que Bierer y col.²³⁴, no hemos encontrado expresión diferencial entre los distintos subtipos de CCR.

Esto podría deberse a que mientras que VEGFR1 y VEGFR2 se expresan principalmente en células vasculares endoteliales, VEGFR3 se expresa principalmente en células endoteliales linfáticas, teniendo un papel más importante en la progresión tumoral mediante el proceso de linfangiogénesis que en la angiogénesis ²³⁵. El diferente patrón de expresión de los VEGFR (VEGFR1 y VEGFR2) en el ccCCR respecto al resto de subtipos histológicos podría indicar, como ya planteó Ljungberg en el 2006²²⁹, que el proceso de angiogénesis sería también distinto.

Respecto a la relación de CAIX con los distintos VEGFR, hemos encontrado que la expresión positiva de CAIX se asocia de forma significativa con expresión más baja de VEGFR1 y VEGFR2 en el total de la muestra. El hecho de que los pacientes con ccCCR (que son los que expresan CAIX positiva con mayor frecuencia), sean a su vez la variante histológica con menor expresión de VEGFR1 y VEGFR2 podría interferir en los resultados. Por ello, analizamos la expresión de estos receptores en función de CAIX en el subgrupo de pacientes con ccCCR. Eliminando este posible factor ("subtipo histológico") la relación entre la expresión de CAIX y la de VEGFR1 y VEGFR2 se diluye. Por último, analizamos la expresión de VEGFR3 en función de CAIX, tanto en el total de la muestra como en el subgrupo de pacientes con ccCCR, y tampoco encontramos relación entre la expresión de CAIX y la de VEGFR3.

Al no poder determinar que exista asociación entre los receptores de VEGF y CAIX, nos planteamos si merece la pena continuar considerando la expresión de CAIX como marcador útil de respuesta a la terapia antiangiogénica. Lo más probable es que sí exista una relación entre la expresión negativa de CAIX y un peor pronóstico del CCR metastásico, pero que esta relación sea independiente de la eficacia del tratamiento antiangiogénico recibido.

4. APORTACIONES DEL ESTUDIO

A la hora de diseñar este estudio consideramos imprescindible, no solo que los resultados fueran útiles para el avance en el conocimiento del pronóstico del CCR, sino que el procedimiento a seguir fuera fácilmente reproducible, para que la metodología fuera aplicable en otros centros. Por este motivo, el estudio se ha llevado a cabo en un hospital de tercer nivel, en condiciones similares a la práctica clínica diaria, intentando utilizar en la medida de lo posible los recursos disponibles en nuestro centro.

Decidimos realizar un estudio prospectivo porque tiene mayor evidencia científica que uno retrospectivo, y porque apenas existen estudios prospectivos que evalúen el papel de CAIX como factor pronóstico. Asimismo, el seguimiento de la cohorte fue de 5 años, lo que ha permitido detectar metástasis y fallecimientos tardíos, sucedidos en el último año de seguimiento, que de otra manera podrían haberse obviado.

Se ha trabajado con tejido renal humano, procedente de nefrectomías. Esto ha permitido obtener muestras para estudio histológico sin incrementar el riesgo para los pacientes, llevar a cabo un análisis de control del procesamiento de la muestra en el tejido sano y obtener resultados de mayor relevancia que si el análisis se hubiera llevado a cabo en líneas celulares de otro ser vivo. Concretamente, la relación inversa encontrada entre la expresión de CAIX y Cadherina-E ha sido por primera vez demostrada en tejido renal humano. Este hallazgo puede resultar de utilidad para entender mejor el papel de CAIX en la migración de las células tumorales.

Por otra parte, el análisis de los factores pronósticos ya conocidos, no solo ha dado validez a nuestros resultados, sino que corrobora que estos siguen vigentes en la población actual, a pesar del incremento de incidencia del CCR y los posibles cambios en la población a estudio.

Como se ha descrito previamente en la discusión, las publicaciones anteriores a 2010 generalmente hacen referencia al total de pacientes con CCR, y desde

entonces cada vez son más las que se centran en la variable histológica de células claras. Realizar el análisis tanto en el total de pacientes con CCR, como el subanálisis en el subtipo histológico ccCCR, ha permitido comparar nuestros resultados con lo publicado en la literatura, independientemente de la fecha de publicación. Asimismo, nos ha permitido determinar que existen relaciones que son aplicables al total de la muestra, como la relación de CAIX con la afectación capsular o la expresión de Cadherina-E, y otros que únicamente afectan a los pacientes con ccCCR, como la expresión de CAIX y el tamaño tumoral o la expresión de VEGF.

Por último, a pesar de no haber encontrado una relación estadísticamente significativa entre la expresión de CAIX y el pronóstico del CCR, los resultados obtenidos apoyan la idea de que el papel pronóstico de CAIX se centra principalmente en la variante de ccCCR y que, por tanto, los futuros estudios deben focalizarse en este subtipo histológico.

Conocer con precisión este pronóstico, permitirá determinar qué pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis son susceptibles de tratamientos más agresivos, que podrían mejorar su supervivencia. Y en el caso de pacientes con enfermedad ya avanzada, podremos aportar con mayor fiabilidad información acerca de sus expectativas de vida.

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Realizar el estudio con los medios disponibles en nuestro centro hospitalario, con el fin de que las condiciones se asemejen lo más posible a la práctica clínica diaria y sean posteriormente reproducibles ha supuesto una serie de limitaciones:

- En primer lugar, debido a la organización del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, no disponíamos de patólogo especializado en Urología, por lo que fueron analizadas por varios patólogos generales.

- Al no disponer del anticuerpo comercial de CAIX en el hospital donde se ha realizado el estudio, ha sido preciso llevar a cabo un análisis independiente de la expresión de la misma, por lo que un patólogo ha realizado el estudio inmunohistoquímico y otro patólogo distinto ha realizado el estudio de CAIX. Esta forma de procesar la muestra, en la que hay que obtener piezas diferentes para distintos patólogos, ha sido una de las principales causas de pérdida de pacientes, lo que ha afectado al tamaño final de la muestra.
- El análisis cualitativo de CAIX en lugar del cuantitativo pretendía obtener resultados más objetivos, que en un futuro fueran fácilmente aplicables por los patólogos. Sin embargo, esto ha supuesto una pérdida de poder estadístico, así como una limitación a la hora de comparar nuestros resultados con lo publicado en la literatura.
- Por último, la decisión de analizar el global de pacientes con CCR ha aportado datos muy interesantes en relación con la expresión de CAIX y otras variables, y ha servido para reevaluar los factores pronósticos conocidos. En contraposición, se disponía de menor número de pacientes para los análisis llevados a cabo en el subgrupo de pacientes con ccCCR.

Con el fin de mejorar estas limitaciones en futuros estudios, se ha planteado calcular el tamaño muestral en base a los pacientes con ccCCR y, gracias a este estudio así como a la buena disposición del Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro, se ha logrado disponer de dos patólogos que especializados en Urología, que de ahora en adelante analizarán nuestras muestras, lo que disminuirá la variabilidad interobservador y facilitará el procesamiento de las mismas. Asimismo, con el fin de evitar posibles pérdidas durante dicho procedimiento, se ha logrado que todo el proceso (recogida, procesamiento y análisis de la pieza) sea llevado a cabo por estos dos patólogos.

VI. CONCLUSIONES

1. No se ha podido determinar que la expresión tisular de anhidrasa carbónica IX (CAIX) se correlacione con el pronóstico de pacientes con carcinoma de células renales (CCR).
2. Los pacientes con carcinoma renal de células claras que no expresan anhidrasa carbónica IX presentan peor supervivencia global, peor supervivencia cáncer específica y peor supervivencia libre de progresión, aunque estas diferencias no alcanzan la significación estadística.
3. La expresión positiva de anhidrasa carbónica IX se da con mayor frecuencia en la variante histológica de células claras. Cerca del 90% de estos pacientes presentan expresión positiva de anhidrasa carbónica IX.
4. Se confirma que el tamaño tumoral, la clasificación TNM, el estadio, el grado nuclear, la afectación capsular, la afectación vascular, la diferenciación sarcomatoide, y las escalas pronósticas (SSiGN, UISS y MSKCC), son factores pronósticos del carcinoma de células renales.
5. En pacientes con carcinoma de células renales, la expresión positiva de anhidrasa carbónica IX se asocia con afectación de la cápsula renal.
6. En pacientes con carcinoma de células renales, la expresión positiva de anhidrasa carbónica IX se relaciona de forma inversa con la expresión de Cadherina E, y la expresión de los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR1 y VEGFR2).
7. En pacientes con carcinoma renal de células claras, la expresión negativa de anhidrasa carbónica IX se asocia con tumores mayores de 10 cm.
8. Los pacientes con carcinoma renal de células claras que expresan anhidrasa carbónica IX tienen mayor expresión de factor de crecimiento vascular endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93–105.
2. GLOBOCAN 2012 refernecia [Internet]. [cited 2016 Apr 16]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/references.aspx>
3. Sun M, Thuret R, Abdollah F, Lughezzani G, Schmitges J, Tian Z, et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol*. 2011 Jan;59(1):135–41.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. Jan;55(2):74–108.
5. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* (London, England). 2015 Aug 25;387(10021):894–906.
6. Vasudev NS, Selby PJ, Banks RE. Renal cancer biomarkers: the promise of personalized care. *BMC Med*. 2012 Jan;10:112.
7. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2477–90.
8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57–70.
9. Klatte T, Pantuck AJ. Molecular biology of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov;35(4):573–80; vi.
10. Bratslavsky G, Sudarshan S, Neckers L, Linehan WM. Pseudohypoxic pathways in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 15;13(16):4667–71.
11. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, Pfaffenroth E, Merino M, Vocke CD, et al. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer*. 2009 May 15;115(10 Suppl):2252–61.
12. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Nov;1807(11):1432–43.
13. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012 Apr 13;149(2):274–93.
14. Dodd KM, Yang J, Shen MH, Sampson JR, Tee AR. mTORC1 drives HIF-1 α and VEGF-A signalling via multiple mechanisms involving 4E-BP1, S6K1 and STAT3. *Oncogene*. 2015 Apr 23;34(17):2239–50.
15. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*. 2005 Feb 18;307(5712):1098–101.

16. Maru S, Ishigaki Y, Shinohara N, Takata T, Tomosugi N, Nonomura K. Inhibition of mTORC2 but not mTORC1 up-regulates E-cadherin expression and inhibits cell motility by blocking HIF-2 α expression in human renal cell carcinoma. *J Urol*. 2013 May;189(5):1921–9.
17. Blanco-Aparicio C, Renner O, Leal JFM, Carnero A. PTEN, more than the AKT pathway. *Carcinogenesis*. 2007 Jul;28(7):1379–86.
18. Li Y, Corradetti MN, Inoki K, Guan K-L. TSC2: filling the GAP in the mTOR signaling pathway. *Trends Biochem Sci*. 2004 Jan;29(1):32–8.
19. Janku F, McConkey DJ, Hong DS, Kurzrock R. Autophagy as a target for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Sep;8(9):528–39.
20. Burotto M, Chiou VL, Lee J-M, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: A new perspective. *Cancer*. 2014 Nov 15;120(22):3446–56.
21. Hasumi H, Baba M, Hasumi Y, Furuya M, Yao M. Birt-Hogg-Dubé syndrome: Clinical and molecular aspects of recently identified kidney cancer syndrome. *Int J Urol*. 2016 Mar;23(3):204–10.
22. Kauffman EC, Ricketts CJ, Rais-Bahrami S, Yang Y, Merino MJ, Bottaro DP, et al. Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. *Nat Rev Urol*. 2014 Aug;11(8):465–75.
23. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669–76.
24. Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas. *Pharmacol Res*. 2017;120:116–32.
25. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008 Aug 3;8(8):579–91.
26. Gupta S, Kang HC, Ganeshan DM, Bathala TK, Kundra V. Diagnostic approach to hereditary renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. American Roentgen Ray Society; 2015 May 23;204(5):1031–41.
27. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, et al. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol*. 2010 Nov;58(5):701–10.
28. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Komiya T, Middleton LA, Kauffman EC, et al. Germline PTEN mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol*. 2013 Dec;190(6):1990–8.
29. Coleman JA. Familial and hereditary renal cancer syndromes. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov;35(4):563–72; v.
30. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet (London, England)*. Elsevier; 2003 Jun 14;361(9374):2059–67.

31. Grubb RL, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol.* 2007 Jun;177(6):2074-9-80.
32. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2014 Jul;38(7):895-909.
33. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J cancer.* 2005 Mar 10;114(1):101-8.
34. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer.* 2008 Jan;8:387.
35. Kroeger N, Klatte T, Birkhäuser FD, Rampersaud EN, Seligson DB, Zomorodian N, et al. Smoking negatively impacts renal cell carcinoma overall and cancer-specific survival. *Cancer.* 2012 Apr 1;118(7):1795-802.
36. Gati A, Kouidhi S, Marrakchi R, El Gaaied A, Kourda N, Derouiche A, et al. Obesity and renal cancer: Role of adipokines in the tumor-immune system conflict. *Oncoimmunology.* 2014 Jan 1;3(1):e27810.
37. Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, Davenport MT, Gore JL, Harper J, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol.* 2013 Nov;190(5):1657-61.
38. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2008 Feb 15;167(4):438-46.
39. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):615-21.
40. Nouh MAAM, Kuroda N, Yamashita M, Hayashida Y, Yano T, Minakuchi J, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int.* 2010 Mar;105(5):620-7.
41. McDougal WS. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2422.
42. Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016 Jan;9:45-52.
43. OBERLING C, RIVIERE M, HAGUENAU F. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their renal origin. *Nature.* 1960 Apr 30;186:402-3.
44. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol.* 2006 May;49(5):798-805.

45. Vera-Badillo FE, Conde E, Duran I. Chromophobe renal cell carcinoma: a review of an uncommon entity. *Int J Urol*. 2012 Oct;19(10):894–900.
46. Hes O, Comp  rat EM, Rioux-Leclercq N, Kuroda N. The 2012 ISUP Vancouver and 2016 WHO classification of adult renal tumors: changes for common renal tumors. *Diagnostic Histopathol*. 2016 Feb;22(2):41–6.
47. Goyal R, Gersbach E, Yang XJ, Rohan SM. Differential diagnosis of renal tumors with clear cytoplasm: clinical relevance of renal tumor subclassification in the era of targeted therapies and personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med*. the College of American Pathologists; 2013 Apr 1;137(4):467–80.
48. Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, Lopez-Beltran A. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms: when is it really useful? *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Apr;136(4):410–7.
49. Liu Q, Galli S, Srinivasan R, Linehan WM, Tsokos M, Merino MJ. Renal medullary carcinoma: molecular, immunohistochemistry, and morphologic correlation. *Am J Surg Pathol*. 2013 Mar;37(3):368–74.
50. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):913–24.
51. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MHT, Han K, Dorey FJ, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1742–6.
52. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int*. 2009 Jan;83(1):1–11.
53. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am*. 2012 May;39(2):161–70, vi.
54. Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol*. 2007 Feb;61(2):310–4.
55. Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology*. 2004 May;231(2):365–71.
56. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology*. 2006 Jul;240(1):6–22.
57. Volpe A, Cadeddu JA, Cestari A, Gill IS, Jewett MAS, Joniau S, et al. Contemporary management of small renal masses. *Eur Urol*. 2011 Sep;60(3):501–15.
58. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodríguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2014 Dec;16(12):1043–50.

59. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009 May;181(5):2009–17.
60. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TBL, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013 Nov;64(5):799–810.
61. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1071–6.
62. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2873–82.
63. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* Jan;19(2C):1541–3.
64. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer.* 1997 Oct 1;80(7):1198–220.
65. Medina López RA, Conde Sánchez JM, Congregado Ruiz CB, González Resina R, Mármol Navarro S, Torrubia Romero FJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *Actas Urol españolas.* 2009 May;33(5):575–83.
66. Hand, J.R., Broders A. Carcinoma of the kidney: the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J Urol.* 1932;28:199–216.
67. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982 Oct;6(7):655–63.
68. Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.; 2009 Jun;22 Suppl 2(S2):S24–36.
69. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, Martignoni G, Eble JN, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jun;31(6):957–60.
70. Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Steinestel J, Abbas M, et al. The Fuhrman grading system has no prognostic value in patients with nonsarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2014 Dec;45(12):2411–6.
71. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1490–504.
72. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, Hellenthal NJ, Evans CP, Koppie TM. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):391–7.

73. Adibi M, Thomas AZ, Borregales LD, Merrill MM, Slack RS, Chen H-C, et al. Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation. *Urol Oncol*. 2015 Oct;33(10):427.e17-23.
74. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):511–20.
75. Huang H, Pan X-W, Huang Y, Xu D-F, Cui X-G, Li L, et al. Microvascular invasion as a prognostic indicator in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan;8(7):10779–92.
76. Chen L, Li H, Gu L, Ma X, Li X, Zhang F, et al. Prognostic role of urinary collecting system invasion in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Jan;6:21325.
77. Klatte T, Chung J, Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ, Figlin RA, et al. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2007 Apr;99(4):821–4.
78. Moreira DM, Gershman B, Lohse CM, Boorjian SA, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Paraneoplastic syndromes are associated with adverse prognosis among patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy. *World J Urol*. 2016 Feb 25;
79. de Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrun AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2013 Dec;190(6):1999–2004.
80. Tunuguntla HSGR, Jorda M. Diagnostic and prognostic molecular markers in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2096–102.
81. Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B, Moch H. Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol*. 2009 Apr;55(4):851–63.
82. FRANK I, BLUTE ML, CHEVILLE JC, LOHSE CM, WEAVER AL, ZINCKE H. An Outcome Prediction Model for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treated with Radical Nephrectomy Based on Tumor Stage, Size, Grade and Necrosis: The Ssign Score. *J Urol*. 2002 Dec;168(6):2395–400.
83. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*. 2010 Jan;57(1):102–9.
84. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003 Apr 1;97(7):1663–71.

85. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Oxford University Press; 2016 Sep;27(suppl_5):v58–68.
86. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 15;19(6):1649–57.
87. Zisman A. Risk Group Assessment and Clinical Outcome Algorithm to Predict the Natural History of Patients With Surgically Resected Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1;20(23):4559–66.
88. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep 1;25 Suppl 3(suppl_3):iii49-56.
89. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530–40.
90. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):289–96.
91. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2005 Feb 1;23(4):832–41.
92. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
93. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. NIH Public Access; 2013 Feb;14(2):141–8.
94. Supuran CT, Scozzafava A. Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorg Med Chem*. 2007 Jul 1;15(13):4336–50.
95. Del Prete S, Vullo D, Fisher GM, Andrews KT, Poulsen S-A, Capasso C, et al. Discovery of a new family of carbonic anhydrases in the malaria pathogen *Plasmodium falciparum*--the η -carbonic anhydrases. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014 Sep 15;24(18):4389–96.
96. Supuran CT. Carbonic anhydrases--an overview. *Curr Pharm Des*. 2008 Jan;14(7):603–14.

97. Imtaiyaz Hassan M, Shajee B, Waheed A, Ahmad F, Sly WS. Structure, function and applications of carbonic anhydrase isozymes. *Bioorg Med Chem.* 2013 Mar 15;21(6):1570–82.
98. Aggarwal M, Boone CD, Kondeti B, McKenna R. Structural annotation of human carbonic anhydrases. *J Enzyme Inhib Med Chem.* Taylor & Francis; 2013 Apr 5;28(2):267–77.
99. Pastoreková S, Zavadová Z, Kostál M, Babusíková O, Závada J. A novel quasi-viral agent, MaTu, is a two-component system. *Virology.* 1992 Apr;187(2):620–6.
100. Závada J, Zavadová Z, Pastoreková S, Ciampor F, Pastorek J, Zelník V. Expression of MaTu-MN protein in human tumor cultures and in clinical specimens. *Int J cancer.* 1993 May 8;54(2):268–74.
101. Pastorek J, Pastoreková S, Callebaut I, Mornon JP, Zelník V, Opavský R, et al. Cloning and characterization of MN, a human tumor-associated protein with a domain homologous to carbonic anhydrase and a putative helix-loop-helix DNA binding segment. *Oncogene.* 1994 Oct;9(10):2877–88.
102. Opavský R, Pastoreková S, Zelník V, Gibadulinová A, Stanbridge EJ, Závada J, et al. HumanMN/CA9Gene, a Novel Member of the Carbonic Anhydrase Family: Structure and Exon to Protein Domain Relationships. *Genomics.* 1996 May;33(3):480–7.
103. Pastorek J, Pastorekova S. Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX as a target for cancer therapy: from biology to clinical use. *Semin Cancer Biol.* 2015 Apr;31:52–64.
104. Alterio V, Hilvo M, Di Fiore A, Supuran CT, Pan P, Parkkila S, et al. Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Sep 22;106(38):16233–8.
105. De Simone G, Supuran CT. Carbonic anhydrase IX: Biochemical and crystallographic characterization of a novel antitumor target. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Feb;1804(2):404–9.
106. Benej M, Pastorekova S, Pastorek J. Carbonic anhydrase IX: regulation and role in cancer. In: Frost, Susan C., McKenna R, editor. *Sub-cellular biochemistry.* Springer Netherlands; 2014. p. 199–219.
107. Pastoreková S, Parkkila S, Parkkila AK, Opavský R, Zelník V, Saarnio J, et al. Carbonic anhydrase IX, MN/CA IX: analysis of stomach complementary DNA sequence and expression in human and rat alimentary tracts. *Gastroenterology.* 1997 Feb;112(2):398–408.
108. Luong-Player A, Liu H, Wang HL, Lin F. Immunohistochemical reevaluation of carbonic anhydrase IX (CA IX) expression in tumors and normal tissues. *Am J Clin Pathol.* The Oxford University Press; 2014 Feb 1;141(2):219–25.
109. Ivanov S, Liao SY, Ivanova A, Danilkovitch-Miagkova A, Tarasova N, Weirich G, et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *Am J Pathol.* Elsevier; 2001 Mar 1;158(3):905–19.

110. Liao SY, Brewer C, Závada J, Pastorek J, Pastorekova S, Manetta A, et al. Identification of the MN antigen as a diagnostic biomarker of cervical intraepithelial squamous and glandular neoplasia and cervical carcinomas. *Am J Pathol.* 1994 Sep;145(3):598–609.
111. McKiernan JM, Buttyan R, Bander NH, Stifelman MD, Katz AE, Chen MW, et al. Expression of the tumor-associated gene MN: a potential biomarker for human renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1997 Jun 15;57(12):2362–5.
112. Liao SY, Aurelio ON, Jan K, Zavada J, Stanbridge EJ. Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res.* 1997 Jul 15;57(14):2827–31.
113. Lam JS, Klatte T, Kim HL, Patard J-J, Breda A, Zisman A, et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Mar;65(3):235–62.
114. Genega EM, Ghebremichael M, Najarian R, Fu Y, Wang Y, Argani P, et al. Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. *Am J Clin Pathol.* 2010 Dec;134(6):873–9.
115. Saarnio J, Parkkila S, Parkkila AK, Haukipuro K, Pastoreková S, Pastorek J, et al. Immunohistochemical study of colorectal tumors for expression of a novel transmembrane carbonic anhydrase, MN/CA IX, with potential value as a marker of cell proliferation. *Am J Pathol.* 1998 Jul;153(1):279–85.
116. Chia SK, Wykoff CC, Watson PH, Han C, Leek RD, Pastorek J, et al. Prognostic significance of a novel hypoxia-regulated marker, carbonic anhydrase IX, in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 15;19(16):3660–8.
117. Saarnio J, Parkkila S, Parkkila AK, Pastoreková S, Haukipuro K, Pastorek J, et al. Transmembrane carbonic anhydrase, MN/CA IX, is a potential biomarker for biliary tumours. *J Hepatol.* 2001 Nov;35(5):643–9.
118. Vermylen P, Roufosse C, Burny A, Verhest A, Bosschaerts T, Pastorekova S, et al. Carbonic anhydrase IX antigen differentiates between preneoplastic malignant lesions in non-small cell lung carcinoma. *Eur Respir J.* 1999 Oct;14(4):806–11.
119. Brewer CA, Liao SY, Wilczynski SP, Pastorekova S, Pastorek J, Zavada J, et al. A study of biomarkers in cervical carcinoma and clinical correlation of the novel biomarker MN. *Gynecol Oncol.* 1996 Dec;63(3):337–44.
120. Lancaster JA, Harris AL, Davidson SE, Logue JP, Hunter RD, Wykoff CC, et al. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Res.* 2001 Sep 1;61(17):6394–9.
121. Swinson DEB, Jones JL, Richardson D, Wykoff C, Turley H, Pastorek J, et al. Carbonic anhydrase IX expression, a novel surrogate marker of tumor hypoxia, is associated with a poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Feb 1;21(3):473–82.

122. Haapasalo JA, Nordfors KM, Hilvo M, Rantala IJ, Soini Y, Parkkila A-K, et al. Expression of carbonic anhydrase IX in astrocytic tumors predicts poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2006 Jan 15;12(2):473–7.
123. Bui MHT, Seligson D, Han K, Pantuck AJ, Dorey FJ, Huang Y, et al. Carbonic Anhydrase IX Is an Independent Predictor of Survival in Advanced Renal Clear Cell Carcinoma: Implications for Prognosis and Therapy. *Clin Cancer Res.* 2003 Feb 1;9(2):802–11.
124. Soyupak B, Erdoğan S, Ergin M, Seydaoğlu G, Kuzgunbay B, Tansuğ Z. CA9 expression as a prognostic factor in renal clear cell carcinoma. *Urol Int.* Karger Publishers; 2005 Jan 28;74(1):68–73.
125. Sandlund J, Oosterwijk E, Grankvist K, Oosterwijk-Wakka J, Ljungberg B, Rasmuson T. Prognostic impact of carbonic anhydrase IX expression in human renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2007 Oct;100(3):556–60.
126. Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM, Thompson RH, Cheville JC, Zavada J, et al. Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4757–64.
127. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, Dronca RS, Cheville JC, Kwon ED, et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is not an independent predictor of outcome in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) after long-term follow-up. *BJU Int.* 2013 Jun;111(7):1046–53.
128. Zhao Z, Liao G, Li Y, Zhou S, Zou H, Fernando S. Prognostic value of carbonic anhydrase IX immunohistochemical expression in renal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *PLoS One.* 2014 Jan;9(11):e114096.
129. McKiernan JM, Buttyan R, Bander NH, de la Taille A, Stifelman MD, Emanuel ER, et al. The detection of renal carcinoma cells in the peripheral blood with an enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for MN/CA9. *Cancer.* 1999 Aug 1;86(3):492–7.
130. Závada J, Zavadová Z, Zatořovicová M, Hyršl L, Kawaciuk I. Soluble form of carbonic anhydrase IX (CA IX) in the serum and urine of renal carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2003 Sep 15;89(6):1067–71.
131. Gilbert SM, Whitson JM, Mansukhani M, Buttyan R, Benson MC, Olsson CA, et al. Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors. *Urology.* 2006 May;67(5):942–5.
132. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol.* 2008 Aug;180(2):510–3–4.
133. Papworth K, Sandlund J, Grankvist K, Ljungberg B, Rasmuson T. Soluble carbonic anhydrase IX is not an independent prognostic factor in human renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2010 Jul 1;30(7):2953–7.

134. Zhou GX, Ireland J, Rayman P, Finke J, Zhou M. Quantification of carbonic anhydrase IX expression in serum and tissue of renal cell carcinoma patients using enzyme-linked immunosorbent assay: prognostic and diagnostic potentials. *Urology*. 2010 Feb;75(2):257–61.
135. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):2008–16.
136. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2246–54.
137. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines Regarding Adjuvant Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017 May;71(5):719–22.
138. Ross H, Martignoni G, Argani P. Renal Cell Carcinoma With Clear Cell and Papillary Features. *Arch Pathol Lab Med*. College of American Pathologist 325 Waukegan Rd, Northfield, IL 60093 ; 2012 Apr;136(4):391–9.
139. Gupta R, Balzer B, Picken M, Osunkoya AO, Shet T, Alsabeh R, et al. Diagnostic implications of transcription factor Pax 2 protein and transmembrane enzyme complex carbonic anhydrase IX immunoreactivity in adult renal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb;33(2):241–7.
140. Zhou GX, Ireland J, Rayman P, Finke J, Zhou M. Quantification of Carbonic Anhydrase IX Expression in Serum and Tissue of Renal Cell Carcinoma Patients Using Enzyme-linked Immunosorbent Assay: Prognostic and Diagnostic Potentials. *Urology*. 2010;75(2):257–61.
141. Rowsell C, Fleshner N, Marrano P, Squire J, Evans A. Papillary renal cell carcinoma within a renal oncocytoma: case report of an incidental finding of a tumour within a tumour. *J Clin Pathol*. BMJ Publishing Group; 2007 Apr;60(4):426–8.
142. Vasuri F, Fellegara G. Collision renal tumors. *Int J Surg Pathol*. 2009 Aug 1;17(4):338–9.
143. Floyd MS, Javed S, Pradeep KE, De Bolla AR. Composite oncocytoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney treated by partial nephrectomy: a case report. *ScientificWorldJournal*. Hindawi Publishing Corporation; 2011 Jun 9;11:1173–7.
144. Sejben I, Szabó Z, Lukács N, Loránd M, Sükösd F, Cserni G. Papillary renal cell carcinoma embedded in an oncocytoma: Case report of a rare combined tumour of the kidney. *Can Urol Assoc J*. Canadian Medical Association; 2013;7(7–8):E513–6.
145. Goyal R, Parwani A V., Gellert L, Hameed O, Giannico GA. A Collision Tumor of Papillary Renal Cell Carcinoma and Oncocytoma: Case Report and Literature Review. *Am J Clin Pathol*. 2015 Nov 1;144(5):811–6.

146. Burch-Smith R, Tannir NM, Resetkova E, Tamboli P, Rao P. Collision tumor of the kidney composed of clear cell carcinoma and collecting duct carcinoma: report of a case with unusual morphology and clinical follow-up. *Chin J Cancer. BioMed Central*; 2014 Jul;33(7):351–5.
147. Rosenberg V, Pastorekova S, Zatovicova M, Vidlickova I, Jelenska L, Slezak P. High serum carbonic anhydrase IX predicts shorter survival in head and neck cancer. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(4):201–4.
148. Huang WJ, Jeng YM, Lai HS, Fong IU, Sheu FYB, Lai PL, et al. Expression of hypoxic marker carbonic anhydrase IX predicts poor prognosis in resectable hepatocellular carcinoma. *PLoS One. Public Library of Science*; 2015;10(3):e0119181.
149. Nordfors K, Haapasalo J, Korja M, Niemelä A, Laine J, Parkkila A-K, et al. The tumour-associated carbonic anhydrases CA II, CA IX and CA XII in a group of medulloblastomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumours: an association of CA IX with poor prognosis. *BMC Cancer*. 2010;10:148.
150. Liao S-Y, Darcy KM, Randall LM, Tian C, Monk BJ, Burger RA, et al. Prognostic relevance of carbonic anhydrase-IX in high-risk, early-stage cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):452–8.
151. Driessen A, Landuyt W, Pastorekova S, Moons J, Goethals L, Haustermans K, et al. Expression of carbonic anhydrase IX (CA IX), a hypoxia-related protein, rather than vascular-endothelial growth factor (VEGF), a pro-angiogenic factor, correlates with an extremely poor prognosis in esophageal and gastric adenocarcinomas. *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):334–40.
152. Ivanova L, Zandberga E, Siliņa K, Kalniņa Z, Ābols A, Endzeliņš E, et al. Prognostic relevance of carbonic anhydrase IX expression is distinct in various subtypes of breast cancer and its silencing suppresses self-renewal capacity of breast cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Feb;75(2):235–46.
153. Choschzick M, Oosterwijk E, Müller V, Woelber L, Simon R, Moch H, et al. Overexpression of carbonic anhydrase IX (CAIX) is an independent unfavorable prognostic marker in endometrioid ovarian cancer. *Virchows Arch*. 2011 Aug;459(2):193–200.
154. Ilie M, Mazure NM, Hofman V, Ammadi RE, Ortholan C, Bonnetaud C, et al. High levels of carbonic anhydrase IX in tumour tissue and plasma are biomarkers of poor prognostic in patients with non-small cell lung cancer. *Br J Cancer. Nature Publishing Group*; 2010 May 25;102(11):1627–35.
155. Klatte T, Seligson DB, Rao JY, Yu H, de Martino M, Kawaoka K, et al. Carbonic anhydrase IX in bladder cancer: a diagnostic, prognostic, and therapeutic molecular marker. *Cancer*. 2009 Apr 1;115(7):1448–58.
156. Kock L, Mahner S, Choschzick M, Eulenburg C, Milde-Langosch K, Schwarz J, et al. Serum carbonic anhydrase IX and its prognostic relevance in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jan;21(1):141–8.

157. Gu M. CA9 overexpression is an independent favorable prognostic marker in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. e-Century Publishing Corporation; 2015;8(1):862–6.
158. van Kuijk SJA, Yaromina A, Houben R, Niemans R, Lambin P, Dubois LJ. Prognostic Significance of Carbonic Anhydrase IX Expression in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. Frontiers Media SA; 2016;6:69.
159. Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Kamei S, Deguchi T, et al. Prognostic value of the co-expression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2008 Sep;20(3):525–30.
160. Kim HS, Kim WS, Park SH, Jung CW, Choi HY, Lee HM, et al. Molecular biomarkers for advanced renal cell carcinoma: Implications for prognosis and therapy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2010;28(2):157–63.
161. Muriel López C, Esteban E, Berros JP, Pardo P, Astudillo A, Izquierdo M, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2012 Dec;10(4):262–70.
162. Dornbusch J, Zacharis A, Meinhardt M, Erdmann K, Wolff I, Froehner M, et al. Analyses of potential predictive markers and survival data for a response to sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One*. Public Library of Science; 2013;8(9):e76386.
163. Zerati M, Leite KRM, Pontes-Junior J, Segre CC, Reis ST, Srougi M, et al. Carbonic Anhydrase IX is not a predictor of outcomes in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma - a digital analysis of tissue microarray. *Int Braz J Urol*. 2013;39(4):484–92.
164. Biswas S, Charlesworth PJS, Turner GDH, Leek R, Thamboo PT, Campo L, et al. 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-R. *Carcinogenesis*. 2012 Sep 1;33(9):1717–25.
165. Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, Leppert JT, Berkman MK, Kleid MD, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. *Clinical Cancer Research*; 2007 Dec 15;13(24):7388–93.
166. Patard J-J, Fergelot P, Karakiewicz PI, Klatte T, Trinh Q-D, Rioux-Leclercq N, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J cancer*. *Inserm*; 2008 Jul 15;123(2):395–400.
167. Kunath F, Schmidt S, Krabbe L-M, Miernik A, Dahm P, Cleves A, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. Kroeger N, editor. Vol. 5, *The Cochrane database of systematic reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD012045.
168. Dudek AZ, Yee RT, Manivel JC, Isaksson R, Yee HO. Carbonic anhydrase IX expression is associated with improved outcome of high-dose interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2010 Mar;30(3):987–92.

169. Choueiri TK, Cheng S, Qu AQ, Pastorek J, Atkins MB, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). *Urol Oncol*. NIH Public Access; 2013 Nov;31(8):1788–93.
170. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. CA9 gene expression in conventional renal cell carcinoma: a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy. *Clin Exp Metastasis*. 2007 Jan;24(3):149–55.
171. Ingels A, Hew M, Algaba F, de Boer OJ, van Moorselaar RJA, Horenblas S, et al. Vimentin over-expression and carbonic anhydrase IX under-expression are independent predictors of recurrence, specific and overall survival in non-metastatic clear-cell renal carcinoma: a validation study. *World J Urol*. 2017 Jan 20;35(1):81–7.
172. Zhou GX, Ireland J, Rayman P, Finke J, Zhou M. Quantification of carbonic anhydrase IX expression in serum and tissue of renal cell carcinoma patients using enzyme-linked immunosorbent assay: prognostic and diagnostic potentials. *Urology*. 2010 Feb;75(2):257–61.
173. Takacova M, Bartosova M, Skvarkova L, Zatovicova M, Vidlickova I, Csaderova L, et al. Carbonic anhydrase IX is a clinically significant tissue and serum biomarker associated with renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. Spandidos Publications; 2013 Jan;5(1):191–7.
174. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Cheville JC, Lohse C, et al. Independent Validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM Classification for Renal Cell Carcinoma: Results From a Large, Single Institution Cohort. *J Urol*. 2011;185(6):2035–9.
175. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, Janssen M, Wegener G, Merseburger AS, et al. Is There a Need to Further Subclassify pT2 Renal Cell Cancers as Implemented by the Revised 7th TNM Version? *Eur Urol*. 2011;59(2):258–63.
176. Qin C, Sun L-J, Cui L, Cao Q, Zhu J, Li P, et al. Application of the revised Tumour Node Metastasis (TNM) staging system of clear cell renal cell carcinoma in eastern China: advantages and limitations. *Asian J Androl*. Medknow Publications; 2013 Jul;15(4):550–7.
177. Martínez-Salamanca JL, Huang WC, Millán I, Bertini R, Bianco FJ, Carballido JA, et al. Prognostic Impact of the 2009 UICC/AJCC TNM Staging System for Renal Cell Carcinoma with Venous Extension. *Eur Urol*. 2011;59(1):120–7.
178. HAN K-R, BUI MHT, PANTUCK AJ, FREITAS DG, LEIBOVICH BC, DOREY FJ, et al. TNM T3a Renal Cell Carcinoma: Adrenal Gland Involvement is Not the Same as Renal Fat Invasion. *J Urol*. 2003;169(3):899–904.
179. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol*. 2005;173(3):918–21.

180. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al. Proposal for Reclassification of the TNM Staging System in Patients with Locally Advanced (pT3–4) Renal Cell Carcinoma According to the Cancer-Related Outcome. *Eur Urol.* 2007;51(3):722–31.
181. Karakiewicz PI, Trinh Q-D, Bhojani N, Bensalah K, Salomon L, de la Taille A, et al. Renal Cell Carcinoma with Nodal Metastases in the Absence of Distant Metastatic Disease: Prognostic Indicators of Disease-Specific Survival. *Eur Urol.* 2007;51(6):1616–24.
182. Bretheau D, Lechevallier E, De Fromont M, Sault M-C, Rampal M, Coulange C. Prognostic Value of Nuclear Grade of Renal Cell Carcinoma.
183. Moran E, Rogel R, Soto A, Ruiz-Cerda JL, Budia A, Salom J V, et al. [Usefulness of new schemes to group Fuhrman grades in clinical practice for clear cell renal tumour]. *Actas Urol Esp.* 2012;36(6):352–8.
184. Smith ZL, Pietzak EJ, Meise CK, Van Arsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB, et al. Simplification of the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Can J Urol.* 2015 Dec;22(6):8069–73.
185. Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Martignoni G, Nacey JN, Srigley JR. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. Vol. 68, *Histopathology.* 2016. p. 475–81.
186. Becker A, Hickmann D, Hansen J, Meyer C, Rink M, Schmid M, et al. Critical analysis of a simplified Fuhrman grading scheme for prediction of cancer specific mortality in patients with clear cell renal cell carcinoma – Impact on prognosis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):419–25.
187. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer.* 2005 Aug 1;104(3):511–20.
188. Klatte T, Said JW, de Martino M, LaRochelle J, Shuch B, Rao JY, et al. 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. *J Urol.* 2009;181(4):1558–64.
189. Renshaw AA, Cheville JC. Quantitative tumour necrosis is an independent predictor of overall survival in clear cell renal cell carcinoma. *Pathology.* Elsevier; 2015 Jan;47(1):34–7.
190. Thomas DH, Verghese A, Kynaston HG, Griffiths DFR. Analysis of the prognostic implications of different tumour margin types in renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2003 Oct;43(4):374–80.
191. Jeong IG, Jeong CW, Hong SK, Kwak C, Lee E, Lee SE. Prognostic implication of capsular invasion without perinephric fat infiltration in localized renal cell carcinoma. *Urology.* 2006;67(4):709–12.
192. Cho H-J, Kim SJ, Ha U-S, Hong S-H, Kim JC, Choi Y-J, et al. Prognostic Value of Capsular Invasion for Localized Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2009;56(6):1006–12.

193. Süer E, Ergün G, Baltacı S, Bedük Y. Does Renal Capsular Invasion Have Any Prognostic Value in Localized Renal Cell Carcinoma? *J Urol*. 2008;180(1):68–71.
194. Song T, Yin Y, Liao B, Zheng S, Wei Q. Capsular invasion in renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2013;31(7):1321–6.
195. Kroeger N, Rampersaud EN, Patard J-J, Klatte T, Birkhäuser FD, Shariat SF, et al. Prognostic Value of Microvascular Invasion in Predicting the Cancer Specific Survival and Risk of Metastatic Disease in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Investigation. *J Urol*. 2012;187(2):418–23.
196. Santiago-Agredano B, Álvarez-Kindelán J, Font-Ugalde P, Blanca-Pedregosa A, López-Beltrán A, Requena-Tapia MJ. Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en el carcinoma de células renales. *Actas Urológicas Españolas*. 2013;37(8):504–12.
197. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist*. AlphaMed Press; 2012;17(1):46–54.
198. Zhang BY, Thompson RH, Lohse CM, Leibovich BC, Boorjian SA, Cheville JC, et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2015 Mar;115(3):405–11.
199. Adibi M, Thomas AZ, Borregales LD, Merrill MM, Slack RS, Chen H-C, et al. Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(10):427.e17-427.e23.
200. Parker WP, Cheville JC, Frank I, Zaid HB, Lohse CM, Boorjian SA, et al. Application of the Stage, Size, Grade, and Necrosis (SSIGN) Score for Clear Cell Renal Cell Carcinoma in Contemporary Patients. *Eur Urol*. 2017;71(4):665–73.
201. HAN K-R, BLEUMER I, PANTUCK AJ, KIM HL, DOREY FJ, JANZEN NK, et al. Validation of an Integrated Staging System Toward Improved Prognostication of Patients With Localized Renal Cell Carcinoma in an International Population. *J Urol*. 2003;170(6):2221–4.
202. Kwon W-A, Cho I-C, Yu A, Nam B-H, Joung JY, Seo HK, et al. Validation of the MSKCC and Heng Risk Criteria Models for Predicting Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec 1;20(13):4397–404.
203. Ficarra V, Novara G, Galfano A, Brunelli M, Cavalleri S, Martignoni G, et al. The “Stage, Size, Grade and Necrosis” score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009 Jan;103(2):165–70.
204. Tan MH, Kanesvaran R, Li H, Tan HL, Tan PH, Wong CF, et al. Comparison of the UCLA Integrated Staging System and the Leibovich Score in Survival Prediction for Patients With Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Urology*. 2010 Jun;75(6):1365–1370.e3.


205. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. 2014 Oct;66(4):704–10.
206. Noe A, de Bruijn RE, Blank C, Horenblas S, Haanen J, Bex A. Comparison of pre-treatment MSKCC and IMDC prognostic risk models in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma treated in the era of targeted therapy. *World J Urol*. 2016 Aug 1;34(8):1067–72.
207. Tanaka N, Mizuno R, Yasumizu Y, Ito K, Shirotake S, Masunaga A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line and subsequent second-line targeted therapy: A proposal of the modified-IMDC risk model. *Dr. Mizuno reports grants from The Japan A. Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2017;35(2):39.e19-39.e28.
208. Stewart DJ, Nunez MI, Behrens C, Liu D, Lin YH, Lee JJ, et al. Membrane carbonic anhydrase IX expression and relapse risk in resected stage I-II non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. NIH Public Access; 2014 May;9(5):675–84.
209. Rubio-Briones J, Calatrava A, Fernández-Serra A, Ramos Ruiz R, Iborra I, García-Casado Z, et al. 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*. 2011;35(2):80–6.
210. Svastova E, Pastorekova S. Carbonic anhydrase IX: a hypoxia-controlled “catalyst” of cell migration. *Cell Adh Migr*. Taylor & Francis; 2013;7(2):226–31.
211. Csaderova L, Debreova M, Radvak P, Stano M, Vrestiakova M, Kopacek J, et al. The effect of carbonic anhydrase IX on focal contacts during cell spreading and migration. *Front Physiol*. Frontiers Media SA; 2013;4:271.
212. Svastova E, Witarski W, Csaderova L, Kosik I, Skvarkova L, Hulikova A, et al. Carbonic anhydrase IX interacts with bicarbonate transporters in lamellipodia and increases cell migration via its catalytic domain. *J Biol Chem*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology; 2012 Jan 27;287(5):3392–402.
213. Mikami S, Oya M, Mizuno R, Kosaka T, Ishida M, Kuroda N, et al. Recent advances in renal cell carcinoma from a pathological point of view. *Pathol Int*. 2016 Sep;66(9):481–90.
214. Berx G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009 Dec;1(6):a003129.
215. Cai J. Roles of transcriptional factor Snail and adhesion factor E-cadherin in clear cell renal cell carcinoma. *Exp Ther Med*. Spandidos Publications; 2013 Dec;6(6):1489–93.

216. Švastová E, Žilka N, Zat'ovičová M, Gibadulinová A, Čiampor F, Pastorek J, et al. Carbonic anhydrase IX reduces E-cadherin-mediated adhesion of MDCK cells via interaction with β -catenin. *Exp Cell Res*. 2003;290(2):332–45.
217. Lau M-T, Leung PCK. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway mediates insulin-like growth factor 1-induced E-cadherin down-regulation and cell proliferation in ovarian cancer cells. *Cancer Lett*. 2012;326(2):191–8.
218. Barber AG, Castillo-Martin M, Bonal DM, Jia AJ, Rybicki BA, Christiano AM, et al. PI3K/AKT pathway regulates E-cadherin and Desmoglein 2 in aggressive prostate cancer. *Cancer Med*. Wiley-Blackwell; 2015 Aug;4(8):1258–71.
219. Jubb AM, Pham TQ, Hanby AM, Frantz GD, Peale F V, Wu TD, et al. Expression of vascular endothelial growth factor, hypoxia inducible factor 1alpha, and carbonic anhydrase IX in human tumours. *J Clin Pathol*. BMJ Publishing Group; 2004 May;57(5):504–12.
220. Grabmaier K, A de Weijert MC, Verhaegh GW, Schalken JA, Oosterwijk E. Strict regulation of CAIX(G250/MN) by HIF-1alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2004 Jul 22;23(33):5624–31.
221. NA XI, WU G, RYAN CK, SCHOEN SR, Di'SANTAGNESE PA, MESSING EM. Overproduction of Vascular Endothelial Growth Factor Related to von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Gene Mutations and Hypoxia-Inducible Factor-1 α Expression in Renal Cell Carcinomas. *J Urol*. 2003 Aug;170(2):588–92.
222. López JI, Ugalde A, Zhou M. Carcinomas renales con células claras. *Rev Española Patol*. 2008;41(3):169–82.
223. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2014 Jun 20;32(18):1968–76.
224. Klatte T, Rao PN, de Martino M, LaRochelle J, Shuch B, Zomorodian N, et al. Cytogenetic Profile Predicts Prognosis of Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):746–53.
225. Klatte T, Kroeger N, Rampersaud EN, Birkhäuser FD, Logan JE, Sonn G, et al. Gain of chromosome 8q is associated with metastases and poor survival of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5777–82.
226. Narimatsu T, Matsuura K, Nakada C, Tsukamoto Y, Hijiya N, Kai T, et al. Downregulation of NDUFB6 due to 9p24.1-p13.3 loss is implicated in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Med*. Wiley-Blackwell; 2015 Jan;4(1):112–24.
227. Takahashi M, Tsukamoto Y, Kai T, Tokunaga A, Nakada C, Hijiya N, et al. Downregulation of WDR20 due to loss of 14q is involved in the malignant transformation of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci*. Wiley-Blackwell; 2016 Apr;107(4):417–23.
228. Gulati S, Martinez P, Joshi T, Birkbak NJ, Santos CR, Rowan AJ, et al. Systematic evaluation of the prognostic impact and intratumour heterogeneity of clear cell renal cell carcinoma biomarkers. *Eur Urol*. Elsevier; 2014 Nov;66(5):936–48.

229. LJUNGBERG BJ, JACOBSEN J, RUDOLFSSON SH, LINDH G, GRANKVIST K, RASMUSON T. Different vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 and -2 mRNA expression profiles between clear cell and papillary renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2006 Sep;98(3):661–7.
230. Lkhagvadorj S, Oh SS, Lee M-R, Jung JH, Chung HC, Cha S-K, et al. VEGFR-1 Expression Relates to Fuhrman Nuclear Grade of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J lifestyle Med. Yonsei University Wonju College of Medicine;* 2014 Mar;4(1):64–70.
231. Stewart GD, O'Mahony FC, Laird A, Rashid S, Martin SA, Eory L, et al. Carbonic anhydrase 9 expression increases with vascular endothelial growth factor-targeted therapy and is predictive of outcome in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol. Elsevier;* 2014 Nov;66(5):956–63.
232. Park I, Cho YM, Lee J-L, Ahn J-H, Lee D-H. Prognostic tissue biomarker exploration for patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Tumor Biol.* 2016 Apr 3;37(4):4919–27.
233. Song SH, Jeong IG, You D, Hong JH, Hong B, Song C, et al. VEGF/VEGFR2 and PDGF-B/PDGFR- β expression in non-metastatic renal cell carcinoma: a retrospective study in 1,091 consecutive patients. *Int J Clin Exp Pathol. e-Century Publishing Corporation;* 2014;7(11):7681–9.
234. Bierter S, Herrmann E, Köpke T, Neumann J, Eltze E, Hertle L, et al. Lymphangiogenesis in kidney cancer: Expression of VEGF-C, VEGF-D and VEGFR-3 in clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2008 Oct;20(4):721–5.
235. Su J-L, Yen C-J, Chen P-S, Chuang S-E, Hong C-C, Kuo I-H, et al. The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression. *Br J Cancer. Nature Publishing Group;* 2007 Feb 26;96(4):541–5.

ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO



1º Apellido: _____

2º Apellido: _____

Nombre _____ nº Historia

Fecha _____ Cama: _____ Servicio _____

AUTORIZACIÓN DE TÉCNICAS DE RIESGO

Reducir el documento

AUTORIZACIÓN TÉCNICAS DE RIESGO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA NEFRECTOMÍA RADICAL

DECLARO

Que el Doctor/a _____, me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a una **NEFRECTOMÍA RADICAL**.

- Mediante este procedimiento se pretende la eliminación del riñón enfermo y la desaparición de los síntomas que provoca.
- El procedimiento requiere la administración de anestesia y es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados, de cuyos riesgos le informarán los servicios de anestesia y hematología.
- Mediante esta técnica se procede a la extirpación radical del riñón. Esto es así porque la intervención suele realizarse para tratar un tumor maligno y, habitualmente, con intención curativa o paliativa. En ocasiones puede asociarse a una linfadenectomía regional o radical. De forma excepcional la nefrectomía puede realizarse tras inmunoterapia.

Esta intervención se realiza bajo anestesia general y habitualmente las incisiones más comunes son la abdominal y la toracoabdominal en función del tamaño, localización y lesiones. El médico me ha explicado que en ocasiones la cava está afectada, en cuyo caso será necesario actuar sobre ella y sobre la vena renal para extirpar el trombo.

Esta intervención es una cirugía importante y que su dificultad y gravedad dependen de la enfermedad del riñón y de las características del enfermo: aumenta en los pacientes muy obesos, en los de mayor edad, en los que tienen problemas respiratorios, cardíacos, diabéticos, etc.

El postoperatorio normal es prolongado y durante ese tiempo se irán retirando las sondas o drenajes cuando el médico lo considere oportuno.

- A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento, como no conseguir la extirpación del riñón y la persistencia de la sintomatología previa, total o parcialmente;
 - El desarrollo de una infección urinaria como consecuencia de la sonda vesical postintervención, si ésta fuera precisa;
 - Hemorragia inoercible, tanto durante el acto quirúrgico como en el postoperatorio cuyas consecuencias son muy diversas dependiendo del tipo de tratamiento que haya de necesitarse, oscilando desde una gravedad mínima hasta la posibilidad

cierta de muerte, como consecuencia directa del sangrado o por efectos secundarios de los tratamientos empleados;

- Complicaciones pulmonares como consecuencia de la apertura del tórax (neumonía, hemotórax o sangrado en la cavidad torácica, neumotórax o aire en la cavidad torácica, hernia diafragmática como consecuencia de la apertura del diafragma); parálisis diafragmática como consecuencia de la lesión del nervio frénico y con repercusiones respiratorias más o menos graves dependiendo de la intensidad de la lesión; pitórax o infección masiva de la cavidad torácica con posible resultado de muerte; insuficiencia respiratoria como consecuencia de complicaciones anteriores o patología previa, que oscilará desde leve a muy grave con resultado de muerte.
- Problemas y complicaciones derivadas de la herida quirúrgica (infección con diferente gravedad, dehiscencia de sutura –apertura-, fístulas permanentes o temporales, defectos estéticos derivados de algunas de las complicaciones anteriores o procesos cicatriciales anormales, intolerancia a los materiales de sutura que puede llegar incluso a la necesidad de reintervención para su extracción;
- Lesiones de otras vísceras (intestino, bazo, hígado...) a veces de consecuencias imprevisibles; lesión vascular importante (vena cava, aorta, arteria y vena suprarrenales, etc.)
- Tromboembolismos venosos profundos o pulmonares cuya gravedad depende de la intensidad del proceso; hemorragias digestivas que son infrecuentes pero presentes aunque se tomen medidas profilácticas y cuya gravedad depende de su intensidad.
- Complicaciones abdominales como consecuencia de la apertura del abdomen (parálisis intestinal pasajera o persistente, obstrucción intestinal que precise la práctica de intervenciones con resultados imprevisibles (peritonitis o infección de la cavidad intestinal), con resultados imprevisibles.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, suero...), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo de mortalidad.

5. Para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa, aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa.
6. Usted debe informar de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.
7. Por su situación actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como:
.....
.....
.....
8. En su caso, no existe otra opción como tratamiento curativo, ya que la radioterapia, la quimioterapia o la inmunoterapia son tratamientos paliativos.
9. De manera libre y voluntaria doy mi consentimiento para, una vez extirpado el riñón, donar altruistamente parte del mismo para su uso en proyectos de investigación sobre fisiología renal y marcadores renales de actividad tumoral.

cierta de muerte, como consecuencia directa del sangrado o por efectos secundarios de los tratamientos empleados;

- Complicaciones pulmonares como consecuencia de la apertura del tórax (neumonía, hemotórax o sangrado en la cavidad torácica, neumotórax o aire en la cavidad torácica, hernia diafragmática como consecuencia de la apertura del diafragma); parálisis diafragmática como consecuencia de la lesión del nervio frénico y con repercusiones respiratorias más o menos graves dependiendo de la intensidad de la lesión; pitórax o infección masiva de la cavidad torácica con posible resultado de muerte; insuficiencia respiratoria como consecuencia de complicaciones anteriores o patología previa, que oscilará desde leve a muy grave con resultado de muerte.
- Problemas y complicaciones derivadas de la herida quirúrgica (infección con diferente gravedad, dehiscencia de sutura –apertura-, fístulas permanentes o temporales, defectos estéticos derivados de algunas de las complicaciones anteriores o procesos cicatriciales anormales, intolerancia a los materiales de sutura que puede llegar incluso a la necesidad de reintervención para su extracción;
- Lesiones de otras vísceras (intestino, bazo, hígado...) a veces de consecuencias imprevisibles; lesión vascular importante (vena cava, aorta, arteria y vena suprarrenales, etc.)
- Tromboembolismos venosos profundos o pulmonares cuya gravedad depende de la intensidad del proceso; hemorragias digestivas que son infrecuentes pero presentes aunque se tomen medidas profilácticas y cuya gravedad depende de su intensidad.
- Complicaciones abdominales como consecuencia de la apertura del abdomen (parálisis intestinal pasajera o persistente, obstrucción intestinal que precise la práctica de intervenciones con resultados imprevisibles (peritonitis o infección de la cavidad intestinal), con resultados imprevisibles.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, suero...), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo de mortalidad.

5. Para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa, aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa.
6. Usted debe informar de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.
7. Por su situación actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como:
.....
.....
.....
8. En su caso, no existe otra opción como tratamiento curativo, ya que la radioterapia, la quimioterapia o la inmunoterapia son tratamientos paliativos.
9. De manera libre y voluntaria doy mi consentimiento para, una vez extirpado el riñón, donar altruistamente parte del mismo para su uso en proyectos de investigación sobre fisiología renal y marcadores renales de actividad tumoral.

ANEXO 2: INFORME FAVORABLE DEL CEICA



CEIC Aragón (CEICA)

Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI08/0050

27 de junio de 2012

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 27/06/2012, acta 12/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Cadherins Profile: a novel mediator and target for personalized early diagnosis of Renal Cell carcinoma.

Versión protocolo: junio 2012

Versión hoja de información al paciente: Versión mayo/2008

Investigadora: Berta Sáez Gutiérrez; HCU Lozano Blesa

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 27 de junio de 2012

Fdo:



Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

