

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**MANUEL HUAMÁN
GUERRERO**



**“FACTORES HISTOPATOLÓGICOS PREDICTORES DE MORTALIDAD
EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES EN EL
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN ENTRE LOS
AÑOS 2010 – 2016”**

**PRESENTADO POR LA BACHILLER:
OLIVAS CÁRDENAS, Valeria Rita**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**ASESOR:
Dr. Jose Antonio Grández Urbina MD, MSc(c)**

LIMA, PERÚ 2019

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Cuentas, jefe del Servicio de Urología Especializada del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, por apoyarme y motivarme durante mis últimos años de carrera, a su vez por los consejos, enseñanzas brindadas y sobre todo por su amistad.

Al Dr. Huamán, medico asistente del Servicio de Urología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, por la ayuda para la elección del tema, las facilidades e información brindada la cual hizo más factible la realización del presente trabajo de investigación.

Al Dr. Grández, médico urólogo y asesor de tesis, porque sin su ayuda no hubiese sido posible la realización del presente trabajo de investigación.

Al personal de los servicios de Patología y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Daniel Alcides Carrión por el buen trato y las facilidades brindada.

DEDICATORIA

A mis padres, por su apoyo incondicional, por ser mi motivo e inspiración.

Mamá, por la paciencia que solo una madre puede tener, por estar en mis días buenos, pero sobretodo en los malos ofreciéndome tu apoyo y por ser no solo una madre sino también una amiga.

Papá, por tener siempre las palabras necesarias que me ayudan a seguir adelante, por tu inmenso cariño y por siempre creer en mí.

A mi abuela que me cuida desde el cielo.

A Ángela, por entenderme, apoyarme y ser como una hermana para mí.

A Alejandra, por ser más que una amiga, por haberte convertido en parte de mi familia.

Al Dr. Mariano Cuentas, por enseñarme que con dedicación todo se puede lograr y por todas las oportunidades que me brindó las cuales hicieron posible que vea la medicina de otra manera.

A todos y cada uno de mis maestros y amigos que hice durante todos estos años, porque los llevaré siempre presente.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de células renales (CCR) posee una incidencia que va en aumento lo que constituye un problema de salud pública por lo que es importante conocer en nuestro medio si las características histopatológicas son factores de mal pronóstico. Los factores pronósticos histopatológicos son: estadiaje TNM, subtipo histopatológico, grado de Fuhrman, tamaño tumoral, necrosis tumoral, invasión de grasa perirrenal, invasión de vena renal y linfonodos positivos. **Objetivo:** Determinar la asociación entre las características histopatológicas y la mortalidad en pacientes con CCR en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC). **Métodos:** Estudio observacional, analítico de cohorte. Se incluyeron un total de 59 pacientes, se utilizó la base de datos del departamento de anatomía patológica en pacientes con CCR atendidos en el HNDAC entre los años 2010 al 2016. **Resultados:** La media de la edad fue de $58,6 \pm 11$ años, el género más frecuente fue el masculino. El 35,6% falleció durante el periodo del estudio. En el análisis bivariado, se encontraron asociadas estadísticamente a mortalidad las variables invasión de la grasa perirrenal ($p=0,0001$), metástasis ganglionar ($p=0,002$), invasión a vena renal ($p=0,02$), estadio TNM ($p=0,0001$), clasificación de Fuhrman ($p=0,003$) y diámetro tumoral ($p=0,0001$). No se corroboró la significancia estadística para las variables subtipo histopatológico y necrosis tumoral. Según el modelo de regresión de Cox ninguna variable presentó asociación estadísticamente significativa. La media de años de vida posterior al diagnóstico de CCR fue $4,9 \pm 0,35$ años (IC-95%: 4,3-5,7). **Conclusión:** Se encontró significancia estadística entre los factores histopatológicos y la mortalidad de pacientes con CCR.

ABSTRACT

Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) has an increasing incidence which constitutes a public health problem, so it is important to know in our environment if the histopathological characteristics are factors of poor prognosis. The histopathological prognostic factors are: TNM staging, histopathological subtype, Fuhrman grade, tumor size, tumor necrosis, invasion of perirenal fat, renal vein invasion and positive lymph nodes. **Objective:** To determine the association between histopathological characteristics and mortality in patients with RCC at the Daniel Alcides Carrión National Hospital (HNDAC). **Methods:** Observational, analytical cohort study. A total of 59 patients were included, the database of the department of pathological anatomy was used in patients with RCC treated in the HNDAC between 2010 and 2016. **Results:** The mean age was 58.6 ± 11 years, the most frequent gender was masculine. 35.6% died during the study period. In the bivariate analysis, variables invasion of perirenal fat ($p=0,0001$), lymph node metastasis ($p=0,002$), renal vein invasion ($p=0,02$), TNM stage ($p=0,0001$) Fuhrman classification ($p=0,003$) and tumor diameter ($p=0,0001$) were statistically associated with mortality. Statistical significance was not corroborated for the histopathological subtype variables and tumor necrosis. According to the Cox regression model, no variable presented a statistically significant association. The mean number of years of life after the diagnosis of RCC was 4.9 ± 0.35 years (95% CI: 4.3-5.7). **Conclusion:** Statistical significance was found between histopathological factors and mortality in patients with RCC.

INTRODUCCION

El carcinoma de células renales representa el noveno cáncer más común en varones y el decimocuarto más común en mujeres¹ y se conoce que la incidencia va en aumento a nivel mundial².

Dentro de los factores pronósticos clínicos más resaltantes se encuentra edad y sexo ya que a menor edad menor frecuencia, a su vez se observó incidencia aumentada en hombres³. En cuanto a los factores pronósticos histopatológicos encontramos al estadiaje TNM la cual es la clasificación más aceptada⁴, el subtipo histológico, que engloba el carcinoma de células claras, papilar y cromóforo⁵. También se encuentra el grado de Fuhrman que clasifica a los carcinomas en 4 grupos de acuerdo a su grado nuclear³. El tamaño tumoral nos sirve para decidir un manejo quirúrgico conservador o radical⁶, la diferenciación sarcomatoide, la necrosis tumoral, la invasión de grasa perirrenal, la invasión de vena renal e invasión microvascular y los linfonodos positivos⁷.

En relación al diagnóstico la mayoría de los pacientes cursa asintomático por lo que es común que el diagnóstico sea incidental⁸, por ecografía abdominal, TAC o RM realizadas por sintomatología inespecífica⁹. La biopsia tumoral no es necesaria en pacientes en los cuales ya se comprobó la presencia de masa renal¹⁰.

Después de múltiples estudios se concluyó que la nefrectomía parcial es la primera opción que se debe tomar en el caso de carcinoma localizado¹¹; además de esto, está demostrado que la nefrectomía parcial preserva la función renal¹². En cuanto a la nefrectomía radical, la técnica laparoscópica es la de elección en comparación con la abierta ya que se ha visto que esta ofrece una menor morbilidad¹³.

Los pacientes que llegan a estadios avanzados de la enfermedad como es el carcinoma metastásico son resistentes a tratamientos como la quimioterapia, sin embargo, la combinación entre el tratamiento quirúrgico con interferón alfa está comprobado que mejora ligeramente la sobrevida, en mayor porcentaje si se trata de una estirpe celular de células claras¹¹.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCION.....	6
CAPÍTULO I: Problema de investigación	8
1.1 Planteamiento del problema: general y específico	8
1.2 Formulación del problema	9
1.3 Justificación de la investigación.....	9
1.4 Delimitación del problema.....	10
1.5 Objetivos de la investigación	10
CAPÍTULO II: MARCO TEORICO.....	12
2.1 Antecedentes de la investigación	12
2.2 Bases legales.....	16
2.3 Bases teóricas.....	16
2.4 Definición de conceptos operacionales	29
CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES.....	31
3.1 Hipótesis: General y Específicas	31
3.2 Variables Principales de Investigación	32
CAPÍTULO IV: METODOLOGIA	33
4.1 Tipo y Diseño de Investigación	33
4.2 Población y muestra.....	33
4.3 Operacionalización de variables	33
4.4 Técnicas e instrumento de recolección de datos.....	39
4.5 Procesamiento y plan de análisis.....	39
4.6 Programas a utilizar para análisis de datos.....	40
4.7 Aspectos éticos	40
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSION	41
5.1 Resultados	41
5.2 Discusión de resultados.....	51
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	58
6.1 Conclusiones.....	58
6.2 Recomendaciones	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
ANEXOS.....	64

CAPÍTULO I: Problema de investigación

1.1 Planteamiento del problema: general y específico

El carcinoma de células renales representa una de las principales causas de presentación de cáncer en el mundo, esto equivale al 2 a 3% de todos los cánceres¹⁴, cabe resaltar que en los últimos veinte años se observó un aumento del 2% en cuanto a la incidencia mundial¹⁵. Para el año 2012 hubo un estimado de 143 000 muertes por cáncer de células renales en el mundo. Se conoce que el género masculino es el más afectado 1,5: 1 con una incidencia máxima entre la sexta y séptima década de vida, a su vez se evidenció que fue el noveno cáncer más común en varones y el decimocuarto más común en mujeres. Estudios epidemiológicos han demostrado que desde 1995 la incidencia más alta se encuentra en República Checa, asimismo se evidencian tasas elevadas en el norte y este de Europa, Australia y Estados Unidos, la más baja incidencia se reportó en África y Asia oriental¹.

Actualmente existen bases de datos como SEER y EUROCAR, de las cuales surgen numerosos estudios y estadísticas; sin embargo, no existe una base de datos en Latinoamérica, por ello resulta extremadamente difícil desarrollar comparaciones, tasas de incidencia o prevalencia de dicho cáncer¹⁶.

A pesar de las limitaciones expuestas se sabe que las tasas de incidencia en cáncer de células renales son similares en América Latina y el Caribe¹⁷. En el año 2015 se realizaron estudios por la Asociación Europea de Urología demostrando que las tasas de mortalidad han aumentado significativamente en ambos sexos en Brasil, pero continúan bastante estables en países como Costa Rica².

Dentro de la etiología de este carcinoma se considera a la obesidad, el tabaquismo, la hipertensión arterial, entre otros. Existe evidencia convincente que demuestra que el sobrepeso y en especial la obesidad es un factor de riesgo para carcinoma de células renales tanto en hombres como en mujeres.

Estudios indican que hasta un 40% de casos fueron atribuibles a esta causa. De igual manera sucede con el tabaquismo en el que el riesgo disminuye a los 5 años de la abstinencia al tabaco¹.

Debido al aumento en la accesibilidad de tomografía computarizada y otro tipo de estudios imagenológicos se ha visto aumentado el número de casos diagnosticados incidentalmente¹⁸.

Existen factores histopatológicos dentro de los cuales figuran el grado de Fuhrman que es lo más ampliamente utilizado, la clasificación TNM, el subtipo histopatológico, la invasión de la grasa perirrenal, necrosis tumoral, invasión de vena renal, entre otros, estos se valoran de manera rutinaria para la predicción de supervivencia. En el año 2009 se realizó un estudio por Rey J. et al en el que se demostró una diferencia estadísticamente significativa para la supervivencia entre los pacientes con invasión microvascular y sin ella. A su vez, Sengupta et al, en 2005, realizó un estudio de 3009 pacientes con cáncer clínicamente localizado concluyendo que la presencia de necrosis tumoral actuaba como factor pronóstico independiente de supervivencia y reportó que el riesgo relativo de muerte en pacientes con carcinoma de células renales y presencia de necrosis tumoral en comparación con los que no tenían necrosis era de 5,27¹⁹.

1.2 Formulación del problema

¿Existe asociación entre las características histopatológicas de los tumores renales y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión entre los años 2010 – 2016?

1.3 Justificación de la investigación

El carcinoma de células renales representa la tercera neoplasia urológica en frecuencia, lo cual constituye un problema de salud pública en el que se conoce con certeza el aumento de la incidencia en Europa y la disminución en

Asia¹⁴. Son pocos los datos obtenidos acerca de este tipo de cáncer en Latinoamérica y en la actualidad no existen estudios registrados en Perú¹⁶.

Un rasgo distintivo del carcinoma de células renales es su heterogeneidad que nos proporciona diferentes escenarios en cuanto al estadio inicial, la evolución, la recidiva y la respuesta al tratamiento, por lo que es importante conocer en nuestro medio si las características histopatológicas del cáncer de células renales son factores de mal pronóstico en los pacientes, esto nos permitiría identificar grupos de riesgo y así realizar vigilancia más cercana e incluso ofrecerle al paciente tratamiento adyuvante y una mejor calidad de vida¹.

Existen antecedentes describiendo y clasificando factores pronósticos pero este no es el caso de Latinoamérica en el que la población está expuesta a otro tipo de factores de riesgo y un estilo de vida diferente, actualmente no se cuenta con datos locales sobre el tema por lo que es trascendental realizar un estudio que permita ser un precedente a investigaciones latinoamericanas futuras, por ello se considera que la realización del presente trabajo es de vital importancia ya que al término de la investigación los resultados nos permitirán tener un panorama más amplio y con esto crear mejores estrategias para el tratamiento y así lograr disminuir la morbimortalidad en Perú y Latinoamérica¹⁶.

1.4 Delimitación del problema

El presente trabajo de investigación se elaboró en el servicio de Patología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión con autorización de la Oficina de Investigación y Docencia (OADI) respondiendo a una prioridad nacional de investigación de los años 2015 al 2021 (Cáncer – 9)

1.5 Objetivos de la investigación

Objetivo general

Determinar la asociación entre las características histopatológicas de los tumores renales y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

Objetivos específicos

- Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con carcinoma de células renales.
- Identificar la relación entre la clasificación de Fuhrman y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- Determinar que el subtipo histopatológico en carcinoma de células renales guarda relación con la mortalidad de los pacientes.
- Demostrar que la invasión de grasa perirrenal tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- Evaluar la asociación entre tamaño tumoral y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales
- Describir la correlación entre linfonodos positivos y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- Conocer la relación entre la presencia de necrosis tumoral y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- Evaluar la asociación entre la mortalidad de pacientes con carcinoma de células renales y la invasión tumoral de vena renal.
- Conocer la asociación entre el estadio TNM y la mortalidad de los pacientes con carcinoma de células renales.
- Conocer la mortalidad global de los pacientes con carcinoma de células renales.

CAPÍTULO II: MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Nacionales

No se encontraron estudios similares en nuestro país.

Internacionales:

- U. Kucuk et al. En su trabajo “Significance of TNM staging, Demographic and Histologic Features in Predicting the Prognosis of Renal Cell Carcinoma”, estudio observacional retrospectivo. Se determinó que los parámetros macroscópicos estadísticamente significativos para la sobrevida fueron la presencia de nódulos tumorales satélite, grado de Fuhrman, tamaño del tumor, invasión de grasa perirrenal, metástasis a distancia e invasión de vena renal. Se observó una correlación estadísticamente negativa entre la sobrevida y la invasión de vena renal, la diferenciación del sarcomatoide y la necrosis²⁰.
- Antonio A. Ornellas et al. En su estudio “Prognostic factors in renal cell carcinoma: analysis of 227 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute”. Estudio realizado con 227 pacientes con carcinoma de células renales, se encontraron variables de tipo histológico significativamente asociadas con muerte o enfermedad progresiva ($p = 0,006$), grado de Fuhrman ($p < 0.0001$), necrosis tumoral ($p = 0.009$), invasión de grasa perinéfrica ($p = 0.002$), embolización vascular ($p = 0,0002$), afectación de ganglios linfáticos ($p < 0,002$), tamaño del tumor ($p = 0,0006$), estadio TNM ($p < 0,00001$) y presencia de metástasis ($p < 0.00001$)²¹.
- J. Rey et al. En su investigación “Indicadores pronósticos anatomopatológicos del cáncer de riñón” estudio retrospectivo analítico incluyendo piezas de 139 cánceres renales, clínicamente localizados. La media de la edad en los pacientes fue de 63 años, a su vez el 61,2% de la muestra fueron de género masculino. Se comparó variables clásicas: clasificación TNM, gradación de Fuhrman y tamaño tumoral. Se concluyó

que en el análisis univariante todas las variables analizadas influyen de forma significativa en la muerte por cáncerrenal. En el análisis multivariante la variable que más influye es el grado de Fuhrman ($p=0,032$)¹⁹.

- Nardi A.C. et al. En su estudio “Epidemiologic Characteristics of Renal Cell Carcinoma in Brazil” estudio transversal. Se utilizó 508 pacientes con carcinoma de células renales, el 58.9% fueron de sexo masculino. Se encontró antecedentes de tabaquismo, la presión arterial alta y un índice de masa corporal superior a 30 kg / m², estuvieron presentes en el 14.8%, 46.1% y 17.9% de los pacientes, respectivamente. La mayoría de los casos fueron tumores localizados, se presentó metástasis en el 9.5% de los pacientes. El carcinoma de células claras fue el tipo histológico más común²².
- Haichao Huang, M.D. et al. En su estudio “High perirenal fat thickness predicts a poor progression-free survival in patients with localized clear cell renal cell carcinoma” estudio retrospectivo con 174 pacientes con carcinoma de células renales de tipo células claras. Se evaluó el área de grasa visceral preoperatoria (VFA), grasa perirrenal (PFT) y el área de grasa subcutánea (SFA). Se usaron curvas de Kaplan-Meier para evaluar las diferencias en supervivencia libre de progresión (PFS) entre los grupos de PFT altos y bajos. Las curvas de Kaplan Meier revelaron que una PFT alta se asoció con una PFS peor que una PFT baja ($p = 0,005$)²³.
- J.M. Velis et al. en su estudio “Risk models for patients with localized renal cell carcinoma”. Estudio analítico retrospectivo con 596 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 5,96 años. Al final del estudio, 112 pacientes (18.8%) tuvieron una recurrencia de la enfermedad, con tasas de supervivencia sin enfermedad de 82%, 77% y 72% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente. Los factores independientes que influyeron fueron: grado de Furhman de 3 a 4, hematuria, invasión linfocítica o vascular, presencia de necrosis tumoral y estadio de enfermedad pT3-pT4²⁴.

- Peng D. et al. En su estudio “Prognostic factors of patients with T3N0M0 renal cell carcinoma: a single-center retrospective study of 182 patients”. Estudio retrospectivo con un total de 182 pacientes con carcinoma de células renales T3N0M0 que se sometieron a nefrectomía. En el análisis univariado, la diabetes mellitus, el estado de invasión tumoral, el grado de Fuhrman, la albúmina sérica, la anemia y el porcentaje de neutrófilos se asociaron con la supervivencia específica del cáncer y el grado de Fuhrman, la albúmina sérica y la anemia se relacionaron con la supervivencia sin recidiva. El análisis de regresión logística multivariante mostró que un grado más alto de Fuhrman (HR = 2.552, IC 95%: 1.433-4.545, p = 0.001) y anemia (HR = 2.535, IC 95%: 1.497-4.293, p = 0.001) fueron factores independientes asociados significativamente con la supervivencia sin recidiva²⁵.
- Brookman-May SD et al. En su estudio “Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database (CORONA/SATURN Project)” de tipo multicéntrico retrospectivo. Se requirió a 5009 pacientes. El análisis de regresión de Cox multivariable mostró LVI (HR: 2,75; p <0,001), estadio pT (HR: 1,24; p <0,001), grado de Fuhrman (HR: 2,40; p <0,001), edad (HR: 1,01; p <0,001) y sexo (HR: 0,71; p = 0,027) como influencias significativas en la mortalidad cáncer específica²⁶.
- Wagner B. et al. En su estudio “Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma” estudio retrospectivo, se utilizó un total de 1192 pacientes con nefrectomía radical para pT3b y pT3c. El tamaño medio del tumor fue de 8,9 cm. El grupo 1 (Gr 1) incluyó trombo tumoral de vena renal (78.3%), Grupo 2 (Gr 2) incluyó trombo tumoral subdiafragmático IVC (16.4%) y Grupo 3 (Gr 3) incluyó trombo tumoral IV supradiafragmático (5.3%). Los factores pronósticos para la supervivencia global en el análisis univariado fueron los síntomas clínicos (p<0,001), tamaño del tumor (p<0,001), invasión de la grasa perinéfrica (p<0,001), grado de Fuhrman (p<0,001), tipo histológico (p = 0,021),

invasión de ganglios linfáticos ($p < 0.001$) y metástasis a distancia ($p < 0.001$)²⁷.

- Gershman B. et al. En su estudio “Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi- Institutional Analysis”. Se identificó 2.722 pacientes con carcinoma de células renales M0 sometidos a nefrectomía radical con o sin disección de ganglios linfáticos. La disección de ganglios linfáticos no se asoció significativamente con un riesgo reducido de metástasis a distancia, o mortalidad específica por cáncer²⁸.
- Gelfond J. et al. En su estudio “Modifiable risk factors to reduce renal cell carcinoma incidence: Insight from the PLCO trial”. Se concluyó que los hombres tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer de riñón en comparación con las mujeres (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 1,85; IC del 95%: 1,58-2,16; $p < 0,0001$). Los factores de riesgo no modificables que están asociados con el cáncer de riñón incluyen la edad (HR = 1.05, IC 95%: 1.01, 1.05, $p = 0.001$)²⁹.
- Leibovich BC. et al. En su estudio “Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery” estudio analítico, retrospectivo, de cohorte. Se identificaron un total de 3633 pacientes, de los cuales 75% tenían carcinoma de células claras, 17% carcinoma papilar y 6% carcinoma cromóforo. Se generaron modelos para cada subtipo histológico y se desarrolló una clasificación / puntaje de riesgo para cada subtipo y resultado (PFS / CSS). Para la supervivencia libre de progresión, los índices fueron 0.83, 0.77 y 0.78 para ccRCC, papRCC y chrRCC, respectivamente. Para la supervivencia cáncer específica, los índices fueron 0.86 y 0.83 para ccRCC y papRCC³⁰.
- Clemmensen T. et al. En su estudio “Pathologic and clinical characteristics of early onset renal cell carcinoma” estudio retrospectivo entre los años 2011 – 2016. Se utilizó un total de 598 pacientes en los cuales se 52% poseía carcinoma de células claras, 28,6% carcinoma papilar y 5,1% carcinoma cromóforo, estos pacientes se dividieron en 2 grupos, un grupo de aparición temprana debido a síndromes genéticos conocidos o historia

familiar de carcinoma renal y un grupo control. Se concluyó que el grupo de aparición temprana desarrollo principalmente carcinomas de bajo grado³¹.

2.2 Bases legales

No se presentan bases legales

2.3 Bases teóricas

Los tumores renales incluyen a una amplia gama de lesiones las cuales se dividen en lesiones benignas y malignas.

- Lesiones renales benignas

Las lesiones renales benignas se dividen de acuerdo al componente, aquí encontramos a las de componente quístico o sólido. Los quistes renales es decir lesiones de componente líquido suelen ser de aspecto redondeado y aparecen en la quinta década de vida, la gran mayoría de pacientes cursan asintomáticos. Su diagnóstico suele ser incidental por tomografía computarizada o ultrasonido. Otras lesiones de aspecto quístico son los abscesos renales³².

La clasificación usada para los quistes renales es la clasificación de Bosniak la cual posee 4 tipos:

- Bosniak I: quiste renal benigno de paredes delgadas, sin tabiques, sin calcificaciones, sin captación de contraste. Es considerado un quiste simple. Riesgo de cáncer nulo.
- Bosniak II: posee septos, tabicaciones o calcificaciones finas. Es considerado un quiste simple. Sin captación de contraste. Riesgo de cáncer menos del 5%.
- Bosniak IIF: características similares al Bosniak II pero con un número

mayor de tabiques, ligeramente más gruesos y con mínima captación de contraste. Considerado quiste complejo. Riesgo de cáncer del 5%.

- Bosniak III: posee paredes engrosadas, septos, trabéculas o tabiques múltiples y finos, calcificaciones periféricas. Hay captación de contraste. Considerado quiste complejo. Riesgo de cáncer entre 50 a 60%.
- Bosniak IV: Paredes engrosadas e irregulares, mayor cantidad de septos o calcificaciones. Hay captación de contraste. Riesgo de cáncer entre 70 – 100%³³.

El manejo de estas lesiones varía desde la observación hasta el manejo quirúrgico de acuerdo a la clasificación³².

Dentro de las lesiones de componente sólido encontramos a los adenomas renales, oncocitomas, angiomiolipomas, pielonefritis xantogranulomatosa, hemangiomas y leiomiomas. La lesión sólida más frecuente dentro de estas son los adenomas renales, esta es una lesión del parénquima renal. Comúnmente son lesiones pequeñas menores de 1 cm de diámetro, asintomáticas. Se ha evidenciado que no existen criterios claros que los diferencien de los adenocarcinomas de fases iniciales. El pronóstico es favorable³².

Los oncocitomas constituyen aproximadamente el 3 a 7% de las tumoraciones sólidas renales⁵, estas son lesiones comúnmente únicas, asintomáticas con tamaño variable las cuales poseen un crecimiento lento de aproximadamente menos de 14 milímetros anualmente³⁴. En la tomografía computarizada se evidenciará el signo patognomónico de rayos de rueda de carreta³².

El 3% de las lesiones renales sólidas lo constituyen los angiomiolipomas o hamartomas, estos se componen de músculo liso, vasos sanguíneos y tejido adiposo y aparecen particularmente entre la cuarta y séptima década de vida. De acuerdo al tamaño tumoral se puede encontrar sintomatología principalmente caracterizada por dolor lumbar o hematuria³². Este tipo de lesión es característica de pacientes con esclerosis tuberosa en los cuales aparecen frecuentemente acompañados de adenocarcinomas³⁵. La gravedad de esta lesión la hace la

hemorragia retroperitoneal que es potencialmente mortal y resulta de la ruptura espontánea de la tumoración³⁶.

- Tumores renales malignos

En relación al componente, las lesiones renales se dividen también en aspecto quístico y sólido. Dentro de las lesiones malignas de componente quístico encontramos a los quistes complejos de clasificación Bosniak III y Bosniak IV y dentro de las de componente sólido encontramos al carcinoma de células renales, tumor de Wilms, sarcoma y carcinoma de células transicionales³².

Las lesiones malignas son principalmente abarcadas por los carcinomas renales, esto implica aproximadamente 85% a 90% de los casos, el 5% es abarcado por los carcinomas de células transicionales, son raros los sarcomas o las metástasis a distancia de otros órganos. El porcentaje sobrante engloba a las tumoraciones benignas¹¹.

- Epidemiología

El carcinoma de células renales ocupa el decimosexto puesto entre las causas más frecuentes de mortalidad por cáncer y se conoce que la incidencia va en aumento a nivel mundial². Representa el noveno cáncer más común en varones y el decimocuarto más común en mujeres con una incidencia máxima entre la sexta y séptima década de vida¹, a su vez se ha observado que los pacientes en rangos etarios menores a la cuarta década de vida poseen una mejor supervivencia cáncer específica³.

Tan solo en el 2012 se estima que hubo un aproximado de 91 000 muertes en varones y 52 000 muertes en mujeres alrededor del mundo por esta causa². Según estudios la tasa de incidencia oscila entre 4,4 - 11,1 casos por cada 100.000 personas al año variando entre estadíos precoces y avanzados a pesar de la mejoría en las pruebas diagnósticas imagenológicas³⁷.

- Factores pronósticos clínicos

- Edad y sexo

Se conoce que a menor edad menor frecuencia y mayor supervivencia cáncer específica, a su vez se observó incidencia aumentada en hombres que, en

mujeres, además en estas se evidencian tumores con menor agresividad y menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia³.

- **Obesidad**

Según estudios de cohorte se demostró asociación entre cáncer renal y pacientes mujeres; esto no aleja a los varones obesos de dicha patología, los mecanismos que influyen en esto aparentemente serían los cambios hormonales, pero no existe evidencia clara³⁷. Este aumento en la incidencia se halló en carcinomas de células claras por encima de los otros subtipos histológicos³.

Hay evidencia convincente que el carcinoma de células renales se ve acentuado en mujeres que sobrepasan los 25 kg/m² de IMC a diferencia de los hombres que aumenta por encima de los 30 kg/m², además de esto se demostró que la obesidad conlleva a carcinomas de células renales de mayor agresividad³⁷.

- **Tabaquismo**

Se conoce que el riesgo de padecer carcinoma de células renales es dosis dependiente y ha sido demostrado que disminuye a los 5 años de la abstinencia al tabaco, aunque aún es desconocido el mecanismo patogénico con exactitud¹.

- **Hipertensión arterial**

Aun no se sabe con exactitud si existe relación entre hipertensión arterial y riesgo de padecer carcinoma de células renales o si la hay entre los fármacos antihipertensivos y dicha patología, esto es debido a que estudios aseguran que la ingesta de diuréticos se relaciona con un riesgo elevado¹.

- **Factores pronósticos histopatológicos**

- **TNM**

Como ya es conocido el estadiaje TNM creado desde 1978 y actualizado por última vez en el año 2017 considera tumor primario (T), compromiso de ganglios linfáticos (N) y metástasis a distancia (M)⁷, esta es la clasificación más aceptada y es fundamental para la predicción de sobrevida de los pacientes, esto ya ha sido confirmado con diversos estudios⁴.

T (Tumor primario)

TX: No es evaluable

T0: No se encuentra evidencia de tumor primario

T1: Tumores ≤ 7 cm limitados al riñón

T1a: Tumores ≤ 4 cm

T1b: Tumores entre 4 a 7 cm

T2: Tumores > 7 cm limitados al riñón

T2a: Tumores > 7 cm pero ≤ 10 cm

T2b: Tumores > 10 cm limitados al riñón

T3: Tumores extendidos a los vasos mayores o con invasión de tejidos paranéfricos pero no más allá de la fascia de Gerota o la glándula adrenal.

T3a: Tumor que se extiende a la vena renal o invade senos renales o perirrenales pero no va más allá de la fascia de Gerota

T3b: Tumor que se extiende hasta vena cava por debajo del diafragma

T3c: Tumor que se extiende hasta vena cava o invade su pared y se localiza por encima del diafragma

T4: Tumores que invaden más allá de fascia de Gerota

N (Compromiso de ganglios linfáticos regionales)

NX: Ganglios linfáticos regionales no evaluables

N0: Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis a ganglios linfáticos regionales

M (Metástasis a distancia)

M0: No se encuentra metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Si bien la clasificación TNM muestra límites precisos entre grado y grado, esta continúa evolucionando y actualizándose con los años. En cuanto al compromiso de los ganglios linfáticos regionales estos serán los identificados durante la linfoadenectomía, entonces si la patología mostrara un Nx significaría que no se encontraron ganglios linfáticos en la muestra más no que en el paciente no existan ganglios linfáticos positivos⁷.

- Subtipos histológicos

Existen varios subtipos histológicos de carcinoma de células renales descritos por la OMS, sin embargo, hay 3 subtipos principales debido a su aumento en frecuencia los cuales son, carcinoma de células claras, carcinoma papilar el cual a su vez comprende dos subtipos y carcinoma cromóforo⁵. La Unión Internacional Contra el Cáncer y el Comité Americano de Cáncer propusieron que a estos 3 carcinomas se le agregara el carcinoma de conductos colectores como los más frecuentes y a los demás se les clasificara como no especificados. Cabe resaltar que los 3 primeros ya mencionados constituyen más del 90% de todos los carcinomas de células renales⁷.

El carcinoma de células renales de tipo células claras está caracterizado por poseer en su interior células con citoplasma claro con un patrón de crecimiento de tipo tubular sólido y quístico¹¹, a su vez se caracteriza por no poseer cápsula y presentar extensas zonas de hemorragia y necrosis³⁸. En cuanto a los carcinomas papilares se caracterizan por poseer células de tamaño reducido con citoplasma escaso que puede tener tinción basófila, eosinofila o pálida, en estos se observa un patrón de crecimiento papilar, tubular o sólido, también al igual que en el carcinoma de células claras se encontraran extensas zonas de necrosis; este tipo de carcinoma a su vez se divide en 2 subtipos, el subtipo 1 en el que se encuentran células pequeñas con citoplasma claro, pseudo necrosis y pseudo cápsula, este es el subtipo más común, el subtipo 2 posee células de gran tamaño y citoplasma con tinción eosinofila, entre ambos es sabido que el subtipo 2 posee un peor pronóstico¹¹.

Si nos referimos a los carcinomas cromófobos, estos se caracterizan por tener un citoplasma granular pálido o bien de tinción eosinófila, en estos el patrón de

crecimiento es laminar¹¹, al igual que los carcinomas de células claras no poseen cápsula, poseen atipia nuclear por lo que no pueden ser clasificados por la conocida clasificación de Fuhrman⁵.

Se ha registrado que la tasa de supervivencia cáncer específica a los 5 años favorece a los carcinomas papilares, seguidos de los cromóforos y por último a los de células claras. Estos últimos tienen un peor pronóstico en comparación a los demás incluso independientemente del grado⁷.

- Grado de Fuhrman

En 1982 Fuhrman propone clasificar a los carcinomas en 4 grupos de acuerdo a su grado nuclear³.

Grado 1: Núcleo pequeño, redondo, de 10 μm , de bordes uniformes, el nucléolo no es visible y la cromatina es fina

Grado 2: Núcleo ligeramente irregular de 15 μm tienen una cromatina fina, con nucléolo pequeño.

Grado 3: Núcleo irregular de aproximadamente 20 μm con nucléolo prominente.

Grado 4: Núcleo mayor de 20 μm pero con mayor pleomorfismo, multilobulados y con nucléolo prominente y corpúsculos de cromatina.

Estudios afirman que el porcentaje de supervivencia en 5 años para los carcinomas de células renales disminuye notablemente mientras mayor grado de Fuhrman alcanzan³.

- Tamaño tumoral

A pesar de ser un parámetro medible en otro tipo de clasificaciones como es la clasificación TNM, esta tiene mucha relevancia debido a que nos sirve para decidir un manejo quirúrgico conservador o radical⁶, además de esto, se ha demostrado la clara relación pronóstica en la supervivencia de pacientes tratados quirúrgicamente por carcinoma de células renales sea cual sea el subtipo histológico. A su vez se demostró la estrecha relación con la necrosis tumoral mientras mayor tamaño tumoral existe⁷.

- Diferenciación sarcomatoide

El carcinoma sarcomatoide renal representa un tumor sumamente agresivo y de muy mala evolución con una estructura histológica parecida a un sarcoma con células pleomorfas y malignas. Este fue considerado un subtipo histológico distinto, pero esto fue descartado posteriormente⁷. Suele ser localmente avanzado en el momento del diagnóstico por lo que se necesita de cirugía radical para su tratamiento, a pesar de ello el pronóstico después del tratamiento es sombrío con una media de supervivencia de 14,5% en 5 años en general³ y tasas de supervivencia específicas a los 2 años de 28%, 56% y 42% en carcinomas renales de células claras, papilares y cromóforos con diferenciación sarcomatoide respectivamente, en comparación del 86%, 95% y 96%, respectivamente, para pacientes con carcinoma de células claras, papilares y cromóforos sin diferenciación sarcomatoide⁷.

Estudios evidenciaron un aumento del 50% en el riesgo de muerte por carcinoma de células renales en aquellos pacientes con tumores que poseían un 30% o más de diferenciación sarcomatoide⁷.

- Necrosis tumoral

La necrosis tumoral varía de manera focal o con extensas áreas necróticas, aun así, esto no es del todo confiable en la parte macroscópica debido a la confusión entre características degenerativas tumorales como es la fibrosis, la hemorragia o el edema y la necrosis tumoral por lo que para ser un parámetro confiable debe ser evaluado microscópicamente⁷.

Existen numerosos estudios que valoran a la necrosis tumoral como factor pronóstico de supervivencia, uno de los estudios más importantes fue el publicado por la clínica Mayo con un grupo considerable de pacientes, este concluye la relación entre necrosis tumoral y la agresividad del tumor³. Se observó que la supervivencia cáncer específica fue en disminución de un 75% a un 36% entre los pacientes con carcinomas con ausencia de necrosis y los que si la poseen respectivamente⁶.

- Invasión de grasa perirrenal

Existen numerosos estudios los cuales tiene como finalidad comprobar si realmente es la invasión de la grasa perirrenal un factor de mortalidad cáncer específica, sin embargo, los estudios difieren en cuanto a sus conclusiones ya que en muchos de estos se concluye que la invasión de la grasa perirrenal no es un factor pronóstico independiente para mortalidad, a pesar de esto en los estudios en los que se utilizaron poblaciones más extensas se encontró que la invasión de la grasa perirrenal si es un factor pronóstico que mejoraría la mortalidad cáncer específica, a su vez es importante recalcar la importancia del tamaño tumoral asociado a la invasión de la grasa perirrenal ya que si la tumoración excede los 7 cm y se acompaña de invasión de la grasa tendría un riesgo mucho más alto de mortalidad, se encontró que más del 40% de los pacientes con estas condiciones experimentarían la recurrencia de la enfermedad³⁹.

También se vio asociación entre afectación de la grasa perirrenal y de la glándula suprarrenal, estudios realizados afirman que la afectación de la grasa perirrenal o en su defecto de la glándula suprarrenal empobrece el pronóstico, se encontró que la supervivencia a los 5 años en pacientes con invasión de grasa perirrenal es de aproximadamente un 36% y esto disminuye a 0% si la invasión es adrenal⁶.

- Invasión tumoral de vena renal e invasión microvascular

La invasión vascular queda dividida en dos grupos los cuales son invasión microscópica e invasión macroscópica, cabe resaltar que ambas son consideradas factores pronósticos desfavorables tanto para la recurrencia¹⁹ como para la mortalidad incluso en pacientes con estadios bajos. Según estudios se evidenció que el 50% de los pacientes que poseen invasión microvascular desarrolló metástasis frente a un 5% libre de invasión microvascular⁶.

Es sabido que el carcinoma de células renales tiene un crecimiento intraluminal en el sistema venoso, esto explica la afectación macroscópica es decir, la afectación de vena renal y vena cava inferior⁶ existe mayor predilección por la invasión de la vena renal con un porcentaje del 23% y 7% en el caso de la vena

cava inferior sin embargo no se encontró una diferencia significativa en cuanto a las metástasis a distancia entre pacientes con compromiso de alguna de estas²⁷. En cuanto a la invasión macroscópica o macrovascular se valora también a los pacientes con trombos tumorales y según estudios se evidencia que esta condición implica una disminución en la supervivencia que va en aumento cuanto más se extiende en vena cava inferior²⁷.

- Linfonodos positivos

Dentro de los linfonodos que pueden ser tomados se encuentran los cavos, los aórticos y los intercavaoárticos, a su vez dentro de los cavos tenemos a los paracavos, los precavos y los retrocavos y dentro de los aórticos los paraaórticos, preaórticos y retroaórticos. Es importante resaltar que en los carcinomas de células renales del lado derecho y del lado izquierdo habrá diferencia en cuanto a la diseminación inicial de los ganglios linfáticos, por lo tanto, si el carcinoma es del lado derecho la diseminación empezará con los ganglios linfáticos aórticos y si este fuera del lado izquierdo la diseminación inicial será con los ganglios linfáticos intercavaoárticos. Si son tomados ganglios fuera del hilio renal es decir ganglios diferentes que los cavos, aórticos o intercavaoárticos se consideraría metástasis a distancia⁷.

En definitiva, la afectación ganglionar produce un impacto en cuanto al pronóstico de los pacientes con cáncer de células renales. Existen numerosos estudios en los que se demuestra una tasa de supervivencia elevada en pacientes con afectación ganglionar con la adecuada linfadenectomía extendida. Se encontró hasta un 71% de tasa de supervivencia a los 2 años en un estudio que incluía 171 pacientes con ganglios positivos y sin metástasis tratados con cirugía. En otros estudios las tasas igualmente fueron elevadas a los 2 años⁶.

Diagnóstico

- Sintomatología

La gran mayoría de los pacientes cursa asintomático desde las primeras hasta las últimas fases del carcinoma de células renales, esto equivale aproximadamente el 70% de los casos, un gran porcentaje sobrante sintomático

presenta síndromes para neoplásicos por lo que es común que el diagnóstico en estos sea incidental⁸; se sabe que aproximadamente el 50% de los pacientes son diagnosticados de forma incidental. Dentro de los signos y síntomas que engloba el síndrome para neoplásico tenemos a la hipertensión arterial, fiebre, pérdida de peso, caquexia, anemia, disfunción hepática, entre otros¹¹. Años atrás se consideraba una triada clásica denominada triada de Guyon caracterizada por dolor en fosa renal, macro o micro hematuria y masa palpable la cual estaba relacionada con estadios avanzados de la enfermedad y se encontraba en un porcentaje bajo de pacientes, alrededor de 11% por lo que actualmente no es tomada en cuenta⁴⁰. Se ha evidenciado también que cierto número de pacientes cursan con síntomas como dolor óseo o tos persistente lo cual nos indica una probable metástasis a distancia¹¹.

- Estudios de imágenes

Se sabe que el diagnóstico es principalmente incidental, usualmente por ecografía abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética realizadas por sintomatología inespecífica⁹.

Si hablamos de tomografías, la captación de contraste de la lesión renal nos indicará la consistencia sólida de esta⁴¹. Tanto la tomografía como la resonancia magnética nos dan un diagnóstico mucho más certero de carcinoma de células renales en comparación con la ecografía abdominal.

La tomografía nos brindará información importante como por ejemplo la extensión del tumor primario o la existencia de un compromiso venoso o ganglionar, a su vez nos permitirá identificar el estado de las glándulas suprarrenales, así como de otros órganos sólidos lo cual nos ayudará a definir la presencia de metástasis a distancia¹¹.

La resonancia magnética nos brindará información acerca del compromiso vascular o la presencia de trombos venosos con más claridad que una tomografía, a su vez es el examen indicado para aquellos pacientes que cursan con alergia al medio de contraste o en pacientes gestantes⁴².

En el caso de pacientes con sintomatología específica que nos sugiera metástasis a distancia podremos utilizar exámenes como tomografía de tórax o gammagrafías óseas¹¹.

- Biopsia tumoral

Debido a la precisión de los exámenes imagenológicos la biopsia tumoral no es estrictamente necesaria en aquellos pacientes en los cuales ya se comprobó la presencia de masa renal y se decidió un manejo quirúrgico, sin embargo, la biopsia percutánea de masas renales puede revelarnos información histológica que podría ayudarnos en el caso se decida un tratamiento médico o para tomar mejores decisiones en el ámbito quirúrgico. La biopsia tumoral se encuentra contraindicada en aquellos pacientes con pronóstico desfavorable en los que se decida manejo conservador¹⁰.

Tratamiento

- Nefrectomía radical vs nefrectomía parcial

Después de múltiples estudios que incluían un posterior seguimiento a los pacientes, se concluyó que la nefrectomía parcial es la primera opción que se debe tomar en el caso de carcinoma de células renales de tipo localizado; a pesar de esto existen evidencias que señalan que la nefrectomía parcial no es la técnica adecuada en pacientes con carcinomas localizados debido a la presencia de ciertos factores tales como trombos en vena renal o compromiso de vasos renales, uso de anticoagulantes o si el volumen renal sobrante no permite al paciente mantener una función renal adecuada, si se presentan estos factores la terapia de elección es la nefrectomía radical ya sea abierta o laparoscópica¹¹.

Se comparó la nefrectomía parcial tanto abierta como laparoscópica y la nefrectomía total abierta y laparoscópica y se pudo observar que poseen casi la misma tasa de supervivencia a los dos años¹¹, además de esto se ha demostrado que la nefrectomía parcial preserva la función renal lo que conlleva a un menor riesgo de padecer trastornos metabólicos o cardiovasculares por lo que en pacientes con insuficiencia renal crónica preexistente se debe tomar como tratamiento de elección a la nefrectomía parcial, con esta técnica se podría limitar

la enfermedad renal sin llegar a la hemodiálisis¹². En cuanto a las complicaciones postoperatorias y la estancia intrahospitalaria se ha evidenciado que no existe una diferencia significativa⁴³.

- Linfadenectomía

Actualmente esto resulta controversial; la tomografía computarizada, resonancia magnética o incluso la evaluación intraoperatoria por medio de la palpación juegan un papel importante al momento de identificar infiltración ganglionar, se ha demostrado que menos del 20% de los ganglios linfáticos que se creyeron metastásicos resultaron positivos en la patología por lo cual numerosos estudios lo califican como un sobretratamiento en la mayoría de los pacientes¹¹.

- Técnicas en la nefrectomía radical

Definitivamente la técnica laparoscópica en la nefrectomía radical es la de elección en comparación con la abierta, se ha visto que la nefrectomía radical laparoscópica ofrece una menor morbilidad frente a la abierta¹³, a esto se le agrega una menor estancia intrahospitalaria y un menor tiempo de convalecencia, un menor requerimiento analgésico y una diferencia significativa en cuanto a la pérdida sanguínea perioperatoria⁴⁴. Si se habla de complicaciones postoperatorias se encontró que no hubo grandes diferencias entre ambas técnicas sin embargo el tiempo operatorio fue mas corto en la tecnica laparoscópica¹¹.

- Técnicas en la nefrectomía parcial

Al igual que en la nefrectomía radical, en la parcial laparoscópica la perdida sanguínea registrada fue menor sin embargo las complicaciones postoperatorias dentro de las que encontramos trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o incluso mortalidad postoperatoria no dieron diferencias significativas entre ambas técnicas⁴⁵. Como es de esperarse el tiempo operatorio en el abordaje laparoscópico es mayor, además se ha demostrado que la tasa de filtración glomerular postoperatoria fue menor en el grupo de la nefrectomía parcial

laparoscópica que en el grupo de las nefrectomías parciales abiertas sin embargo esta tasa se equipara en el seguimiento posterior⁴⁶. Dentro de la nefrectomía parcial laparoscópica se encuentran dos abordajes, el abordaje retroperitoneal y el transperitoneal con resultados perioperatorios bastante similares¹¹.

Existe un número limitado de pacientes en los cuales se decide por un tratamiento conservador, dichos pacientes cursan con mortalidad cáncer específica mucho más elevada que los tratados quirúrgicamente, sin embargo las tasas de mortalidad obtenidas por causas diferentes a la neoplasia dentro del grupo con manejo conservador superan al grupo de manejo quirúrgico ya que los pacientes designados para manejo conservador son aquellos con distintas comorbilidades que no pueden ser sometidos a procedimientos tan invasivos como los quirúrgicos⁴⁷.

- Tratamiento en el carcinoma renal metastásico

Los pacientes que llegan a estadios avanzados de la enfermedad como es el carcinoma metastásico son resistentes a tratamientos como la quimioterapia debido a que tienen un alto porcentaje de una proteína la cual produce resistencia farmacológica, sin embargo, la combinación entre el tratamiento quirúrgico con interferón alfa está comprobado que mejora ligeramente la sobrevida, en mayor porcentaje si se trata de una estirpe celular de células claras. Cabe resaltar que si solo se administra como único tratamiento al interferón alfa en ausencia de otro tratamiento no produciría ningún efecto beneficioso¹¹. La interleucina 2 a altas dosis es otro fármaco utilizado en este carcinoma, con tasas de respuesta que van de 7% a 27%, es el único fármaco que se ha comprobado podría curar un pequeño porcentaje de pacientes⁴⁸.

2.4 Definición de conceptos operacionales

- MORTALIDAD: Número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.
- CLASIFICACIÓN DE FUHRMAN: Gradación en 4 grupos propuesta por Fuhrman en 1982 quien describió la importancia de la apariencia del

núcleo y el valor pronóstico que tenía este sobre la supervivencia del paciente.

- **SUBTIPO HISTOPATOLÓGICO:** El carcinoma de células renales se divide en 3 subtipos principales de acuerdo a las células intratumorales encontradas histopatológicamente, estos son el carcinoma de células claras, el carcinoma papilar y el carcinoma cromóforo.
- **INVASIÓN DE GRASA PERIRRENAL:** Invasión tumoral de la cápsula adiposa renal, la cual es una estructura que se localiza entre la fascia y la cápsula renal considerándose parte de esta última, tiene como función la protección del riñón ante daños por golpes o movimientos bruscos.
- **TAMAÑO TUMORAL:** Medición hecha directamente sobre las piezas quirúrgicas, es un parámetro fácil de determinar y rápido que muestra una excelente correlación con la supervivencia total y el riesgo de recidiva. Se recomienda que el diámetro tumoral se mida en fresco en tres planos con aproximación de milímetros.
- **LINFONODOS POSITIVOS:** Invasión de ganglios linfáticos los cuales son estructuras ovaladas, encapsuladas, que forman parte del sistema linfático y funcionalmente del sistema inmunitario.
- **NECROSIS TUMORAL:** Presencia de un patrón morfológico de muerte patológica de un conjunto de células intratumorales, usualmente se encuentra presente en tumores agresivos.
- **INVASIÓN TUMORAL DE VENA RENAL:** Es la afectación vascular que viene dada por la tendencia del carcinoma de células renales a crecer intraluminalmente en el sistema venoso, fundamentalmente hacia la vena renal.
- **ESTADIO TNM:** Sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia en las distintas neoplasias, se basa en cuatro piezas clave de información, la extensión del tumor (T), la propagación a los nódulos linfáticos adyacentes (N) y la metástasis a distancia (M).

CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis: General y Específicas

General:

- Si existen factores de riesgo histopatológicos asociados a mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión entre los años 2010 - 2016.

Específicas:

- El factor de riesgo histopatológico, clasificación de Fuhrman está asociado a mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- El factor de riesgo histopatológico, subtipo celular está asociado a mortalidad sobrevivida en pacientes con carcinoma de células renales.
- El factor de riesgo histopatológico, invasión de grasa perirrenal tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- El factor de riesgo histopatológico, tamaño tumoral tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- El factor de riesgo histopatológico, linfonodos positivos tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- El factor de riesgo histopatológico, necrosis tumoral tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- El factor de riesgo histopatológico, invasión de vena renal tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.
- El factor de riesgo histopatológico, estadio TNM tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.

3.2 Variables Principales de Investigación

Variable Dependiente:

Mortalidad a los 2 años

Variables Independientes:

- Clasificación de Fuhrman
- Subtipo histopatológico
- Invasión de grasa perirrenal
- Tamaño tumoral
- Linfonodos positivos
- Necrosis tumoral
- Invasión tumoral de vena renal
- Estadio TNM.

Variables Intervinientes

- Edad
- Sexo

CAPÍTULO IV: METODOLOGIA

4.1 Tipo y Diseño de Investigación

El presente estudio es observacional debido a que no hay intervención ni se manipuló variables, retrospectivo debido a que se tomaron datos entre el 2010 y el 2016, analítico ya que se demostró la asociación entre los factores de riesgo y el pronóstico de sobrevida y de cohorte ya que se comparó la frecuencia de aparición de un evento entre los expuestos y no expuestos.

4.2 Población y muestra

Población:

Se incluyó pacientes portadores de carcinoma de células renales atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión entre los años 2010 al 2016.

Muestra:

Se incluyó en el estudio la totalidad de la población.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de exclusión:

- Pacientes con registros incompletos
- Pacientes sin ficha de anatomía patológica
- Datos ilegibles en la historia clínica

Criterios de inclusión:

- Pacientes con carcinoma de células renales atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión entre los años 2010 – 2016

4.3 Operacionalización de variables

Se identificó y seleccionó la naturaleza, escala de medición e indicadores de las variables descritas, a su vez se determinó el instrumento que se utilizará para cada variable.

Tabla 1. Operacionalización de variables

	Definición Conceptual	Definición operacional	Naturaleza	Medición	Dimensiones	Instrumento
Variable Dependiente						
Mortalidad a 2 años	Número de defunciones por lugar y causa en un periodo de 2 años	Fallecidos No fallecidos	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Hoja de recolección de datos
Variables Independientes						
Clasificación de Furhman	Gradación en 4 grupos propuesta por Fuhrman en 1982 quien describió la importancia de la apariencia del núcleo y el valor pronóstico que tenía este sobre la supervivencia del paciente.	<p>Grado 1: Núcleo pequeño, de 10 μm, el nucléolo no es visible.</p> <p>Grado 2: Núcleo ligeramente irregular de 15 μm, con nucléolo pequeño.</p> <p>Grado 3: Núcleo irregular de 20 μm con nucléolo prominente.</p> <p>Grado 4: Núcleo mayor de 20 μm, nucléolo prominente.</p>	Cualitativa	Ordinal	Politómica	Hoja de recolección de datos

Subtipo histopatológico	El carcinoma de células renales se divide en 3 subtipos principales de acuerdo a las células intratumorales encontradas	Carcinoma de células claras Carcinomas papilares Carcinomas cromóforos	Cualitativas	Nominal	Politómica	Hoja de recolección de datos
Invasión de grasa perirrenal	Invasión tumoral de la cápsula adiposa renal, la cual es una estructura que se localiza entre la fascia y la cápsula renal	Si No	Cualitativas	Nominal	Dicotómica	Hoja de recolección de datos
Tamaño tumoral	Medición hecha directamente sobre las piezas quirúrgicas	< 6cm 6 – 10 cm 11 – 15 cm >15 cm	Cualitativas	Ordinal	Politómica	Hoja de recolección de datos
Linfonodos positivos	Invasión de ganglios linfáticos los cuales forman parte del sistema linfático y funcionalmente del sistema inmunitario.	Si No	Cualitativas	Nominal	Dicotómica	Hoja de recolección de datos

Necrosis tumoral	Presencia de un patrón morfológico de muerte patológica de un conjunto de células intratumorales	Si No	Cualitativas	Nominal	Dicotómica	Hoja de recolección de datos
Invasión tumoral de vena renal	Afectación vascular que viene dada por la tendencia del carcinoma de crecer intraluminalmente en el sistema venoso, fundamentalmente hacia la vena renal.	Si No	Cualitativas	Nominal	Dicotómica	Hoja de recolección de datos
Estadio TNM	Sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia en las distintas neoplasias, se basa en cuatro piezas clave de información, la extensión del tumor (T), la propagación a los nódulos linfáticos adyacentes (N) y la metástasis a distancia (M).	T (Tumor primario) T1: Tumores \leq 7 cm limitados al riñón T1a: Tumores \leq 4 cm T1b: Tumores entre 4 a 7 cm T2: Tumores $>$ 7 cm limitados al riñón T2a: Tumores $>$ 7	Cualitativas	Ordinal	Politómica	Hoja de recolección de datos

		<p>cm pero \leq 10 cm</p> <p>T2b: Tumores > 10 cm limitados al riñón</p> <p>T3: Tumores extendidos a los vasos mayores o con invasión de tejidos paranéfricos pero no más allá de la fascia de Gerota o la glándula adrenal</p> <p>T3a: Tumor que se extiende a la vena renal o invade senos renales o perirrenales pero no va más allá de la fascia de Gerota</p> <p>T3b: Tumor que se extiende hasta vena cava por debajo del diafragma</p> <p>T3c: Tumor que se extiende hasta vena cava o invade su pared y se localiza por encima del diafragma</p> <p>T4: Tumores que</p>				
--	--	---	--	--	--	--

		<p>invaden más allá de fascia de Gerota</p> <p>N (Compromiso de ganglios linfáticos regionales)</p> <p>N0: Sin metástasis a nodos linfáticos regionales</p> <p>N1: Metástasis a ganglios linfáticos regionales</p> <p>M (Metástasis a distancia)</p> <p>M0: No se encuentra metástasis a distancia</p> <p>M1: Metástasis a distancia</p>				
Variables Intervinientes						
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de un individuo	Duración del tiempo de existencia de una persona	Cuantitativa	Númerica	Discreta	Hoja de recolección de datos
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas, y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Hoja de recolección de datos

4.4 Técnicas e instrumento de recolección de datos

Se accedió a la base de datos del departamento de anatomía patológica con la finalidad de identificar aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión planteados, posteriormente se realizó un tamizaje de aquellas historias clínicas que estuvieron incompletas o con letra ilegible. Posterior a ello se determinó la variable de desenlace: supervivencia global mediante la consulta al sistema de Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC) mediante el apoyo de la oficina RENIEC ubicada en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

El presente trabajo de investigación se ha desarrollado en el contexto de IV CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS según enfoque y metodología publicada ⁴⁹.

4.5 Procesamiento y plan de análisis

Terminada la toma de datos se procedió al análisis de tipo exploratorio, descriptivo identificando errores generados por digitación, variables con valores cerrados o sin valores.

Para el análisis estadístico descriptivo univariado, se utilizó las medidas de resumen para las variables cuantitativas y cualitativas. Se obtuvo las frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, así como la evaluación de los supuestos de normalidad (con el test de Shapiro – Wilk, se consideró estadísticamente significativo a todo valor de $p > 0,05$), utilizando las medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas.

Para el análisis bivariado se utilizó los test de X^2 y T de Student para las variables con distribución normal con significancia estadística ($p < 0,05$). Para las variables politómicas, se utilizó la prueba post-hoc de bonferroni para la evaluación de la asociación estadística.

Se elaboró un modelo de regresión de riesgos proporcionales para la estimación de la supervivencia mediante la Regresión de Cox entre un grupo de variables independientes (clasificación de Fuhrman, subtipo histopatológico, invasión de grasa perirrenal, tamaño tumoral, linfonodos positivos, necrosis tumoral, invasión

tumoral de vena renal, y estadio TNM). Posteriormente se determinó la media para el tiempo de supervivencia, se establecieron las curvas de Kaplan Meyer como un gráfico estimador de supervivencia. Se comparó las curvas de supervivencia mediante la prueba de Log Rank, considerándose estadísticamente significativo a un valor de $P < 0,05$.

4.6 Programas a utilizar para análisis de datos

Se utilizó Excel para la elaboración de la base de datos mediante formularios, los datos y resultados serán almacenados codificados con doble back up. La información se encuentra enmascarada. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS IBM V22.0.

4.7 Aspectos éticos

Todos los procedimientos del presente estudio tratan de preservar la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos. Se presentará al Comité de Ética de la Universidad Ricardo Palma previamente al inicio del estudio para su aprobación como Institución Reguladora a nivel local en investigación.

Previo inicio del trabajo se realizó una capacitación basada en Buenas Prácticas en Investigación Clínica al personal en calidad de Investigadores asociados accediendo al link: <http://gcp.nidatraining.org/> de manera gratuita con la finalidad de establecer normas y prevenir la violación del protocolo de investigación, así como guardar la confidencialidad de los pacientes en el estudio.

Se incluyó a todos los pacientes sin importar la minoría étnica, grupo racial ni opción sexual.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSION

5.1 Resultados

Para el análisis estadístico se incluyeron a un total de 59 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se respetaron y cumplieron los pasos y permisos respectivos con las entidades pertinentes para la obtención de los datos.

La media de la edad fue de $58,6 \pm 11$ años y el género más frecuente fue el masculino, representando un 62,7% (n=37) del total. El tipo histológico más común del cáncer renal fue el carcinoma de células claras (88,1%; n=52). En relación a la clasificación TNM, el estadio más frecuente fue el T2 seguido del T1, representando 37,3% (n=22) y 28,8% (n=17) respectivamente. Dentro de la clasificación de Fuhrman el 49,2% (n=29) fueron de Grado 3, siendo el Grado 1 el menos frecuente, con un 3,4% (n=2). El diámetro tumoral más frecuente fue el comprendido entre los 6 a 10 cm, representando un 45,8% (n=27) del total. La expansión tumoral hacia la grasa perirrenal y vena renal se dio en un 27,1% (n=16) y 13,6% (n=8) respectivamente. La metástasis ganglionar se dio en un 8,5% (n=5) del total y la necrosis en un 71,2% (n=42) del mismo. El 35,6% (n=21) falleció durante el periodo comprendido del estudio.

Las características generales de la población se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal.

		Media ± DS	% (n)
Edad		58,6±11	
Sexo	Masculino		62,7%(n=37)
	Femenino		37,3%(n=22)
Subtipo histopatológico	Carcinoma de células claras		88,1%(n=52)
	Carcinoma papilar		11,9%(n=7)
Estadio TNM	T1		28,8%(n=17)
	T2		37,3%(n=22)
	T3		27,1%(n=16)
	T4		6,8%(n=4)
Clasificación de Fuhrman	Grado 1		3,4%(n=2)
	Grado 2		33,9%(n=20)
	Grado 3		49,2%(n=29)
	Grado 4		13,6%(n=8)
Díámetro tumoral	<6 cm		33,9%(n=20)
	6-10 cm		45,8%(n=27)
	11-15 cm		16,9%(n=10)
	>15 cm		3,4%(n=2)
Invasión de grasa perirrenal	Si		27,1%(n=16)
	No		72,9%(n=43)
Invasión tumoral de vena renal	Si		13,6%(n=8)
	No		86,4%(n=51)
Metástasis ganglionar	Si		8,5%(n=5)
	No		91,5%(n=54)
Necrosis tumoral	Si		71,2%(n=42)
	No		28,8%(n=17)
Mortalidad	Si		35,6%(n=21)
	No		64,4%(n=38)

En el análisis bivariado, se encontraron asociadas estadísticamente a mortalidad las variables invasión de la grasa perirrenal, metastasis ganglionar e invasión tumoral a vena renal. En el análisis, se encontraron dentro de la tabla de contingencia el valor de cero para las variables estadio TNM, clasificación de Fuhrman y diámetro tumoral. Motivo por el que se realizó la prueba Post-Hoc de Bonferroni y corroboró la significancia estadística ($p=0,0001$) para estadio TNM, clasificación de Fuhrman y diámetro tumoral. No se corroboró la significancia estadística para subtipo histopatológico y necrosis tumoral.

En la Tabla 3 se presenta los resultados del análisis bivariado.

Tabla 3. Resultado del análisis bivariado.

	T Student	χ^2	"P" valor
Edad	0,44		$p=0,64$
Sexo		2,5	$p=0,11$
Subtipo histopatológico		0,18	$p=0,69$
Estadio TNM		24,9	$p=0,0001^*$
Clasificación de Fuhrman		14,2	$p=0,003^*$
Diámetro tumoral		17,2	$p=0,0001^*$
Invasión de grasa perirrenal		25,8	$p=0,0001$
Invasión tumoral de vena renal		6,2	$p=0,02$
Metástasis ganglionar		9,8	$p=0,002$
Necrosis tumoral		3,5	$p=0,06$

*Los valores de la tabla de contingencia incluían al cero, motivo por el que se decidió realizar pruebas post-hoc.

Se generó y aplicó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar la influencia de las variables: clasificación de Fuhrman, subtipo histopatológico, invasión de grasa perirrenal, tamaño tumoral, linfonodos positivos, necrosis tumoral, invasión tumoral de vena renal, y estadio TNM, sobre la variable desenlace principal: mortalidad en pacientes con cáncer renal. Ninguno presentó una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 4. Resultados del modelo de regresión de Cox.

		HR	IC-95%		Valor de P
			Menor	Mayor	
Subtipo histopatológico		0,37	0,06	2,35	p=0,29
Clasificación TNM	1	<0,001	0,001	1,2	p=0,91
	2	0,31	0,004	22,2	p=0,35
	3	0,28	0,009	9,07	p=0,47
	4				
Grado de Fuhrman	1	<0,001	0,001	1,2	p=0,97
	2	0,27	0,44	1,6	p=0,15
	3	0,38	0,10	1,4	p=0,15
	4				
Tamaño tumoral	<6 cm	1,12	0,51	25	p=0,93
	6-10 cm	2,25	0,31	16	p=0,41
	11-15 cm	3,1	0,420	24	p=0,26
	>15 cm				
Invasión de la grasa perirrenal		0,3	0,03	3,9	p=0,37
Invasión de la vena renal		0,55	0,12	2,4	p=0,43
Invasión a ganglios locales		1,9	0,1	37	p=0,65
Necrosis tumoral		1,4	0,32	6,12	p=0,64

La media de años de vida posterior al diagnóstico de cáncer renal fue de 4,9 \pm 0,35 años (IC-95%: 4,3-5,7).

En la Figura 1 se presenta la curva de supervivencia de los años de vida posterior al diagnóstico.

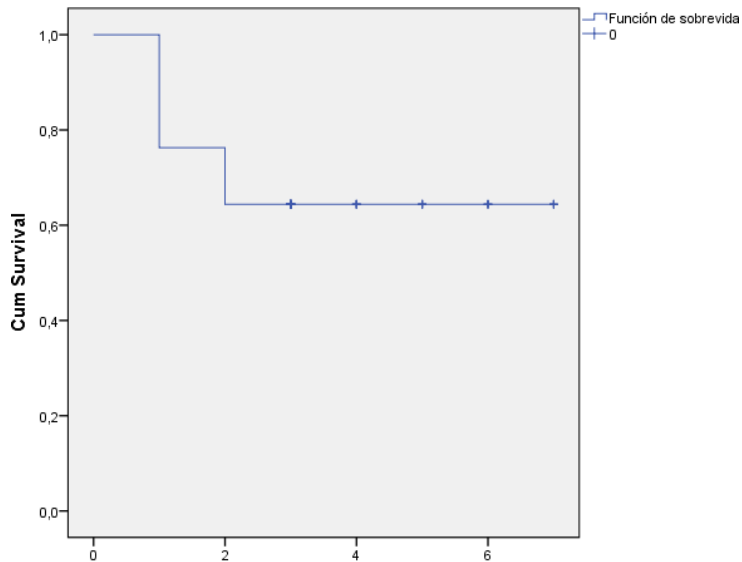


Figura 1. Curva de supervivencia de años de vida post-diagóstico

Al realizarse un ajuste de la sobrevida al conformarse grupos en función a género, la media de sobrevida para el grupo de pacientes masculinos fue de $4,5 \pm 0,45$ años (IC-95%: 3,7-5,4) en comparación a la media de sobrevida del grupo de pacientes femeninas que fue de $5,6 \pm 0,53$ años (IC-95%: 4,5-6,3) (Log Rank: 2; $p=0,15$).

En la Figura 2 se presenta las curvas de sobrevida de los grupos en función al género.

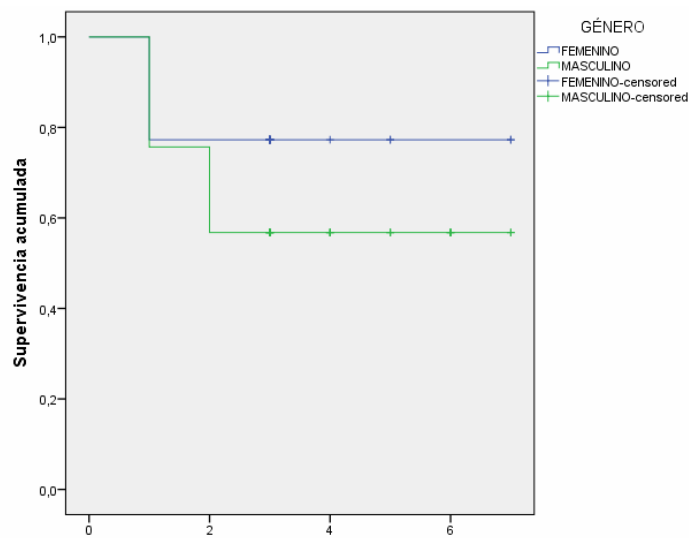


Figura 2. Curva de sobrevida en función al género.

Al realizarse un ajuste de la sobrevida al conformarse grupos en función a tipo histopatológico, la media de sobrevida para el grupo de pacientes con el subtipo carcinoma de células claras fue de $5 \pm 0,37$ años (IC-95%: 4,3-5,7) en

comparación a la media de sobrevida del grupo de pacientes carcinoma papilar que fue de $4,4 \pm 1,1$ años (IC-95%: 2,2-6,6) (Log Rank: 0,31; $p=0,57$).

En la Figura 3 se presenta las curvas de sobrevida de los grupos en función al tipo histopatológico.

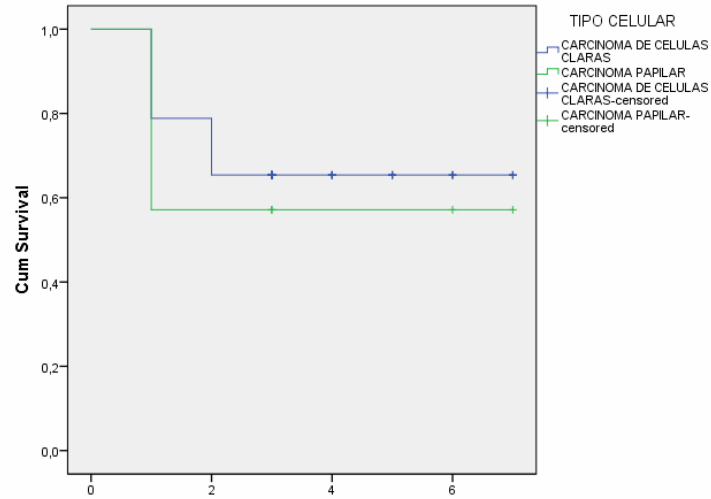


Figura 3. Curva de sobrevida de años de vida post-diagnostico de cancer renal en los grupos de carcinoma de células claras y carcinoma papilar.

En la Figura 4 y 5 se presenta las curvas de sobrevida de los grupos conformados por la clasificación TNM (Log Rank: 29,81 $p=0,000$) y grado de Fuhrman (Log Rank: 15,86 $p=0,001$).

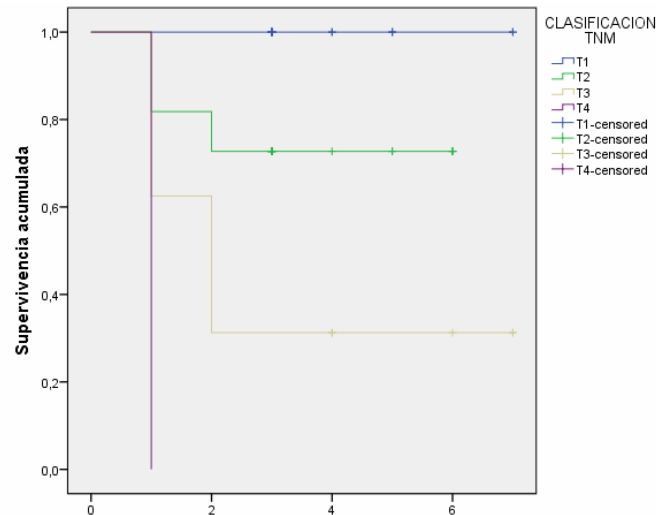
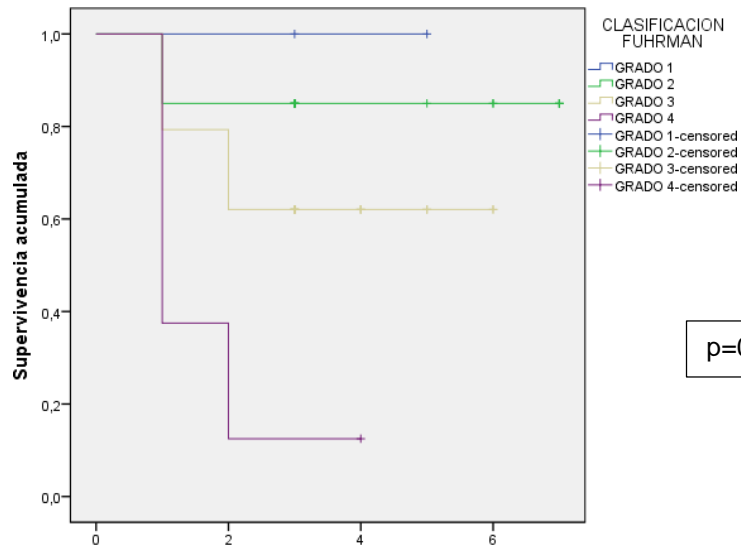


Figura 4. Curva de sobrevida post-diagnostico de cancer renal en función a la clasificación TNM.



p=0,000

Figura 5. Curva de supervivencia de los años post-diagnóstico de cancer renal en función a la clasificación Fuhrman.

Al realizarse un ajuste de la sobrevida al conformarse grupos en función al diámetro tumoral, la media de sobrevida para el grupo de pacientes con diámetro tumoral menor de 6 cm fue de $6,7 \pm 0,2$ años (IC-95%: 6,1-7,2) en comparación a la media de sobrevida del grupo de pacientes con diámetro tumoral 6 a 10 cm que fue de $4,7 \pm 0,5$ años (IC-95%: 3,6-5,7), a su vez, el grupo de pacientes con diámetro tumoral 11 a 15 cm presentó una media de sobrevida de $3 \pm 0,8$ años (IC-95%: 1,3-4,6) y aquellos pacientes con un diámetro mayor de 15 cm presentaron una media de sobrevida de $1,5 \pm 0,5$ años (IC-95%: p=0,001 Log Rank: 17,29 p=0,001).

En la Figura 6 se presenta las curvas de sobrevivida en función al diámetro tumoral.

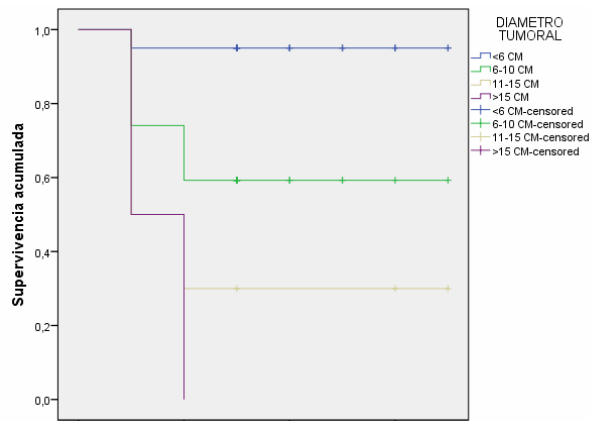


Figura 6. Curva de supervivencia de los años post-diagnóstico de cancer renal en función al diámetro tumoral.

$p=0,001$

Al realizarse un ajuste de la sobrevivida al conformarse grupos en función a la presencia o no de necrosis tumoral, la media de sobrevivida para el grupo de pacientes con necrosis tumoral fue de $4,5 \pm 0,43$ años (IC-95%: 3,7-5,4) en comparación a la media de sobrevivida del grupo de pacientes sin necrosis tumoral que fue de $6 \pm 0,52$ años (IC-95%: 4,9-7) (Log Rank: 3,1; $p=0,075$).

En la Figura 7 se presenta las curvas de sobrevivida de los grupos con o sin presencia de necrosis tumoral.

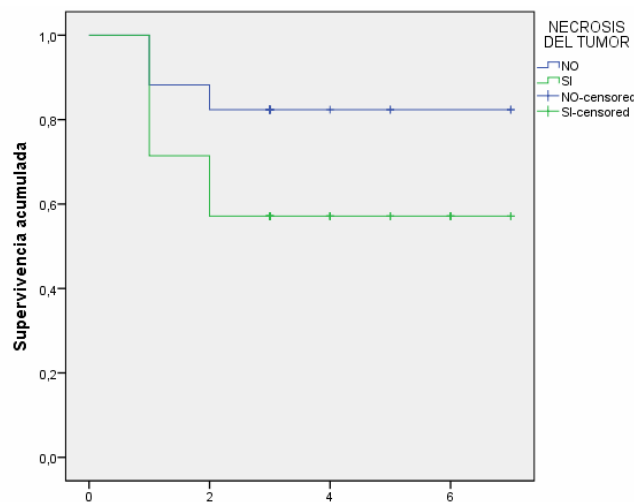
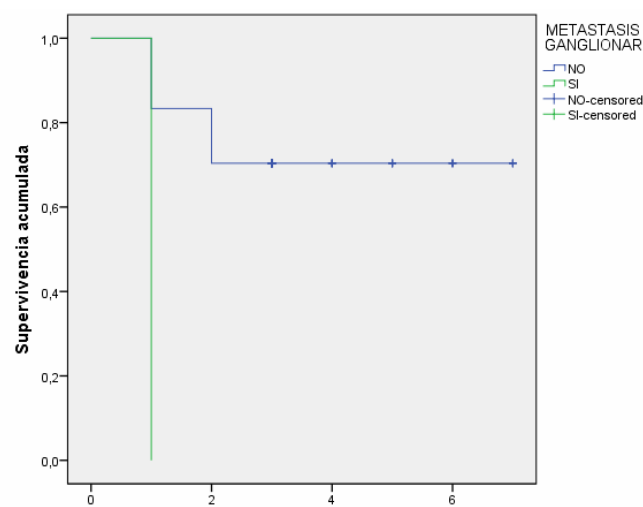


Figura 7. Curva de supervivencia de los años post-diagnóstico de cancer renal en función a la presencia o no de necrosis tumoral.

Al realizarse un ajuste de la sobrevida al conformarse grupos en función a la presencia o no de invasión de ganglios linfáticos, la media de sobrevida para el grupo de pacientes con invasión de ganglios linfáticos fue de $1 \pm 0,1$ años (IC- 95%: 1-1,2) en comparación a la media de sobrevida del grupo de pacientes sin invasión de ganglios linfáticos que fue de $5,3 \pm 0,36$ años (IC- 95%: 4,6-6) (Log Rank: 17; $p=0,001$).

En la Figura 8 se presenta las curvas de sobrevida de los grupos con o sin presencia de invasión de ganglios linfáticos.



$p=0,001$

Figura 8. Curva de supervivencia de los años post-diagnóstico de cancer renal en función a la presencia o no de metástasis ganglionar.

Al realizarse un ajuste de la sobrevida al conformarse grupos en función a la presencia o no de invasión de la vena renal, la media de sobrevida para el grupo de pacientes con invasión de la vena renal fue de $2,7 \pm 0,88$ años (IC- 95%: 1-4,4) en comparación a la media de sobrevida del grupo de pacientes sin invasión de la vena renal que fue de $5,3 \pm 0,36$ años (IC-95%: 4,6-6) (Log Rank: 6,9; $p=0,009$).

En la Figura 9 se presenta las curvas de sobrevivida de los grupos con o sin presencia de invasión tumoral a la vena renal.

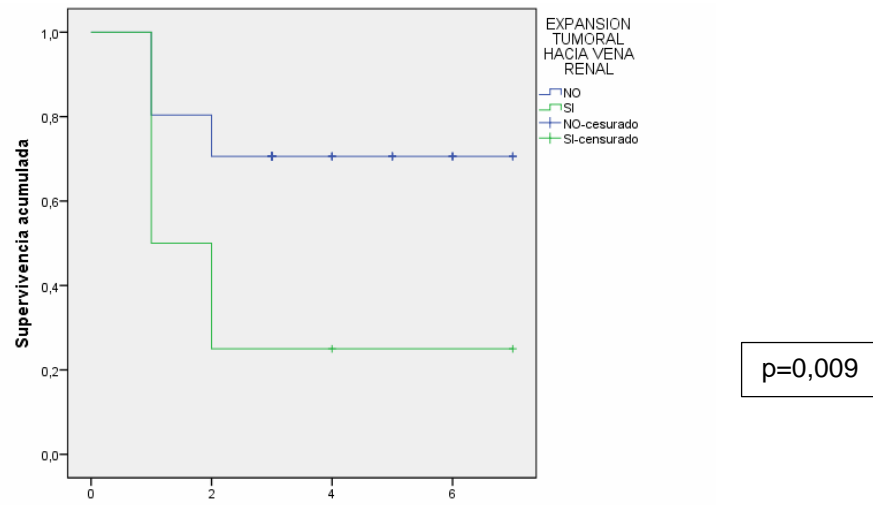


Figura 9. Curvas de supervivencia de años de vida post-diagnóstico de cáncer renal en los grupos con y sin compromiso de la vena renal.

Al realizarse un ajuste de la sobrevivida al conformarse grupos en función a la presencia o no de invasión a la grasa perirrenal, la media de sobrevivida para el grupo de pacientes con invasión de la grasa perirrenal fue de $2,06 \pm 0,48$ años (IC-95%: 1,1-3) en comparación a la media de sobrevivida del grupo de pacientes sin invasión de la grasa perirrenal que fue de $6,07 \pm 0,32$ años (IC- 95%: 5,4,6-7) (Log Rank: 28,2; $p=0,0001$).

En la Figura 11 se presenta las curvas de sobrevivida de los grupos con o sin presencia de invasión tumoral a la grasa perirrenal.

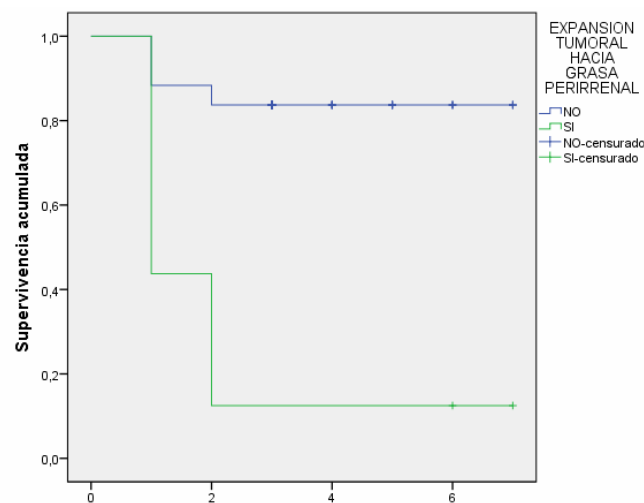


Figura 10. Curvas de supervivencia de años de vida post-diagnóstico de cáncer renal en los grupos con y sin compromiso de la grasa perirrenal.

5.2 Discusión de resultados

De acuerdo con uno de los objetivos del estudio acerca de los datos epidemiológicos se determinó que la media de la edad en aquellos pacientes con carcinoma de células renales fue de 58,6 años, datos similares se reportan en las publicaciones realizadas por Nardi²² y Rey¹⁹ en el cual se muestra una media de 59,8 y 63 años respectivamente. A su vez se halló que el género más frecuente fue el masculino que representó un 62,7% del total de pacientes lo cual se asemeja con las publicaciones ya descritas donde en el caso de Nardi²² el 58,9% de pacientes fueron de este género y en el caso de Rey¹⁹ el 61,2%. A pesar de las similitudes con otros estudios se determinó que tanto la variable edad como sexo no son significativas según el análisis bivariado.

En relación a las demás determinantes estudiadas como es el subtipo histopatológico, se concluyó que un 88,1% del total de pacientes tenía carcinoma de células claras, un 11,9% carcinoma papilar y cabe resaltar que no se encontró en la muestra ningún paciente con carcinoma cromóforo, hechos similares ocurren en estudios presentados por Kucuk²⁰ en el cual se encuentra 71,6% del total de pacientes poseedores de carcinoma de células claras, 14,7% carcinoma papilar y en menor cuantía 11,8% carcinomas cromóforos, a su vez Clemmensen³¹ halló 52% de pacientes con carcinoma de células claras, 28,6% carcinoma papilar y 5,1% cromóforos, se ha evidenciado que tanto teóricamente como en los estudios revisados el carcinoma de tipo células claras alcanza un número mayor de pacientes.

A su vez se pudo observar que en cuanto a la clasificación TNM, clasificación más aceptada³⁷, Kucuk²⁰ reporta que en su estudio se encontró un total de 55 pacientes los cuales equivalen al 53,9% de los casos en estadio T1, 10 pacientes que representan el 9,8% en estadio T2, 25 pacientes (24,5%) en estadio T3 y 12 (11,8%) en estadio T4 siendo los más frecuentes el estadio T1 y T3 respectivamente, de manera similar Rey¹⁹ menciona que el 39,6% de los tumores de su población fueron clasificados como T1a, 28,8% como T1b, 10,1%

como T2, 10,1% como T3a, 10,8% como T3b y tan sólo 0,7% como T4 siendo también los más frecuentes los estadios T1 y T3. Nuestros resultados afirman que el estadio más frecuente fue el T2 seguido del T1, representando un 28,8% es decir 17 pacientes al estadio T1, 37,3% es decir 22 pacientes al estadio T2, 27,1% al estadio T3 y 6,8% al estadio T4. Como se puede observar en nuestro estudio no existe una diferencia significativa entre el porcentaje de pacientes con estadio T1 y T3 siendo por lo tanto los estadios T2, T1 y T3 los más frecuentes respectivamente.

Dentro de la clasificación de Fuhrman la cual clasifica a los carcinomas en 4 grupos de acuerdo a su grado nuclear³ en nuestro estudio se encontró que el 3,4% (n=2) fueron de Grado 1, el 33,9% (n=20) fueron de Grado 2, el 49,2% (n=29) de Grado 3 y el 13,6% (n=8) de Grado 4, siendo el Grado 3 el más frecuente seguido del Grado 2 y el Grado 1 el de menor frecuencia, estos resultados guardan compatibilidad a lo reportado por Ornellas²¹ el cual menciona en su estudio que 24 pacientes equivalentes a un 10.6% fueron clasificados como Grado 1, 97 pacientes (42.7%) como Grado 2, 61 pacientes (26.9%) como Grado 3 y 38 pacientes (16.7%) como Grado 4, siendo los más frecuentes también el Grado 2 y el Grado 3 y el más infrecuente el Grado 1 mientras que Kucuk²⁰ en su estudio afirma que 7 casos (6.9%) fueron de Grado 1, 47 casos (46.1%) de Grado 2, 31 casos (30.4%) de Grado 3 y 3 casos (2.9%) de Grado 4, siendo el más infrecuente aquí el Grado 4 pero dando resultados similares en cuanto a la frecuencia.

Se pudo observar que el diámetro tumoral más frecuente fue el comprendido entre los 6 a 10 cm, representando un 45,8% (n=27) del total de nuestros pacientes, este parámetro tiene mucha relevancia en cuanto al tratamiento debido a que nos sirve para decidir un manejo quirúrgico conservador o radical⁶. De manera similar encontramos que Wagner²⁷ concluyó que el tamaño medio de los tumores en su estudio fue de 8,9 cm y en el caso de Kucuk²⁰ el tamaño medio tumoral fue de 6,1 cm (+/- 1,8 – 1,4).

Se reportó que la expansión tumoral hacia la grasa perirrenal y vena renal en nuestro estudio se dio en un 27,1% (n=16) y 13,6% (n=8) de nuestros pacientes respectivamente, estos valores guardan similitud con estudios planteados por Ornellas²¹ y Kucuk²⁰, donde la invasión de grasa perirrenal se dio en 62 pacientes

(27.3%) en el caso de Ornellas²¹ y 19.6% de pacientes con invasión de la grasa del seno renal y 19.6% con invasión de la grasa perinéfrica en el caso del estudio planteado por Kucuk²⁰, a su vez este concluye que un pequeña cantidad de pacientes representados por un 5.9% poseía invasión de vena renal.

En cuanto a metástasis ganglionar, dentro de los linfonodos que pueden ser tomados se encuentran los cavos, los aórticos y los intercavaoorticós de acuerdo a la localización tumoral⁷, en nuestro estudio solo se evidenciaron un total de 5 pacientes que equivalen a un 8,5%, estudios como los de Ornellas²¹ o Kucuk²⁰ describen también un número reducido de pacientes con afectación ganglionar, Ornellas²¹ describe que esta estuvo presente en 22 de 130 pacientes y Kucuk²⁰ describe en su estudio 6 pacientes equivalentes a 5,9% que lo mostraron.

Se ha demostrado la estrecha relación entre el tamaño tumoral con la necrosis, es decir mientras mayor tamaño tumoral existe mayor necrosis se evidencia⁷, en el caso del estudio reportado por Ornellas²¹ se muestra 108 pacientes equivalentes a 47,6% que mostró necrosis tumoral datos similares se recogen del estudio reportado por Kucuk²⁰ en el que 31 pacientes (30,4%) presentaron necrosis, sin embargo en nuestro estudio se evidenció que un 71,2% del total de pacientes (n=42) presentó necrosis tumoral.

La mortalidad durante el periodo comprendido del estudio fue de 35,6% que equivale a 21 pacientes fallecidos, en el estudio realizado por Kucuk²⁰ el cual fue durante los años 2008 al 2013 y en el que se siguieron a los pacientes durante 2 años, se encontraron 19 pacientes fallecidos lo que equivale al 18.6% de su muestra un número el cual es considerablemente menor a nuestro estudio.

En nuestro estudio se evidenció que según el análisis bivariado, se encontraron asociadas estadísticamente a mortalidad las variables invasión de la grasa perirrenal (p=0,0001), metástasis ganglionar (p=0,002) e invasión tumoral a vena renal (p=0,02) y posterior a la prueba Post-Hoc de Bonferroni se corroboró la significancia estadística también para estadio TNM (p=0,0001), clasificación de Fuhrman (p=0,003) y diámetro tumoral (p=0,0001) sin embargo no se pudo corroborar la significancia estadística tanto para las variables subtipo histopatológico (p=0,69) como para necrosis tumoral (p=0,06). Wagner²⁷ demuestra en su estudio que subtipo histopatológico (p=0,021), clasificación de

Fuhrman ($p < 0,001$), tamaño tumoral ($p < 0,001$), invasión de grasa perirrenal ($p < 0,001$) y metástasis ganglionar ($p < 0,001$) fueron variables estadísticamente significativas predictores de mortalidad dentro del análisis bivariado, datos los cuales son similares a los nuestros con excepción de la variable subtipo histopatológico, a su vez Wagner²⁷ reporta que tanto edad como género no serían variables significativas predictores de mortalidad lo cual concuerda con nuestro estudio. Kucuk²⁰ concluyó que hubo una relación estadísticamente significativa entre el estadio TNM y la supervivencia ($p = 0,001$). Otros parámetros estadísticamente significativos asociados con la supervivencia fueron la presencia de metástasis ganglionar, grado de Fuhrman, tamaño tumoral, invasión de grasa perirrenal, invasión de vena renal y necrosis tumoral ($p = 0,009$, $p = 0,002$, $p < 0,01$, $p = 0,007$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ respectivamente). No hubo una correlación estadísticamente significativa entre el subtipo histopatológico ($p = 0,66$), esto se asemeja a los resultados obtenidos en este estudio. Sin embargo, Ornellas²¹ describe que las variables subtipo histológico ($p = 0,006$), grado de Fuhrman ($p < 0,0001$), necrosis tumoral ($p = 0,009$), invasión de grasa perirrenal ($p = 0,002$), invasión de vena renal ($p = 0,0002$), presencia de metástasis ganglionar ($p < 0,002$), tamaño del tumor ($p = 0,0006$) y estadio TNM ($p < 0,00001$) tienen una relación estadísticamente significativa con la mortalidad lo cual no coincide con los resultados obtenidos. A su vez, se generó y aplicó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar la influencia de las variables: clasificación de Fuhrman, subtipo histopatológico, invasión de grasa perirrenal, tamaño tumoral, linfonodos positivos, necrosis tumoral, invasión tumoral de vena renal, y estadio TNM, sobre la variable desenlace principal: mortalidad en pacientes con cáncer renal. Con lo que se deduce que ninguno presentó una asociación estadísticamente significativa con intervalos de confianza del 95% que revelan que dichas variables no tienen impacto clínico. No obstante, Wagner²⁷ concluyó que tanto las variables invasión de vena renal, tamaño tumoral, invasión de grasa perirrenal y metástasis ganglionar si fueron significativas en su análisis multivariado a pesar de no manifestar en su estudio el intervalo de confianza para ninguna de estas. A su vez, Kucuk²⁰ consideró en su análisis multivariado como variable predictiva

a la necrosis tumoral con un intervalo de confianza que no toca la unidad y un valor de $p=0,006$ entre otras dos variables que no consideramos en nuestro estudio. Rey¹⁹ encontró que la única variable que muestra valor pronóstico de supervivencia es el grado de Fuhrman con un intervalo de confianza significativo y un $p=0,032$. A su vez Velis²⁴ halló que el grado de Fuhrman, la invasión de grasa perirrenal y la necrosis tumoral fueron variables que influyen en la mortalidad con intervalos de confianza que no tocan a la unidad y valores de p significativos, por lo que podemos observar que en el análisis multivariado o de Cox tanto el nuestro como los demás estudios presentados poseen resultados ampliamente diferentes por lo que podemos deducir que esto probablemente se deba a las limitaciones que se encontraron en nuestro estudio como es el tamaño reducido de la población y muestra, lo cual afectaría el valor estadístico.

A pesar de la nula significancia estadística en el análisis de Cox, nuestra curva de Kaplan Meier de la figura 1 muestra que la media de años de vida posterior al diagnóstico de cáncer renal fue de $4,9 \pm 0,35$ años con un intervalo de confianza al 95% de: 4,3-5,7 dato que solo se puede comparar con el estudio de Velis²⁴ quien encuentra que el 332 de sus pacientes que en totalidad fueron 596 tuvieron una media de 5 años de vida posterior a su diagnóstico datos los cuales son similares en ambos estudios.

Así mismo, la Figura 4 presenta un Log Rank: $p=0,000$ que demuestra la significancia estadística en función a la clasificación TNM dato encontrado de manera similar en la publicación de Kucuk²⁰ el cual plantea en su estudio que una de las variables significativas fue estadio TNM, en dicho estudio no se especifica el Log Rank ni el número de años de supervivencia, pero se observa en las curvas de Kaplan Meier que a mayor estadio tumoral mayor mortalidad.

La Figura 5 presenta en función a la gradación de Fuhrman un Log Rank: $p=0,001$ lo que nos demuestra la relación entre la variable mencionada y el tiempo de supervivencia. En el estudio presentado por Rey¹⁹ este refiere también que tanto grado de Fuhrman como estadio TNM influyen en la mortalidad de manera significativa es por ello que al hacer las curvas de Kaplan Meier se obtiene un log Rank con un $p=0,0001$ para ambas variables, en este estudio se comprueba que a mayor estadio tanto de clasificación TNM como de grado de Fuhrman

mayor mortalidad habría, no se especifica el número de meses o años de sobrevida.

Kucuk²⁰ refiere que los pacientes con necrosis tumoral tienen una media de sobrevida de entre 50 y 60 meses es decir entre 4 y 5 años a diferencia de los pacientes sin necrosis tumoral que tendrían una media de sobrevida mayor a 60 meses por lo que concluyen que ante la presencia de necrosis tumoral mayor sería la mortalidad, sin embargo, no se menciona en dicha publicación el Log Rank para esta variable. A diferencia de nuestro estudio en el cual la variable necrosis tumoral posee un Log Rank: 3,1; $p=0,075$ no mostrando significancia estadística, a pesar de ello la curva de Kaplan Meier revela que la media de sobrevida para el grupo de pacientes con necrosis tumoral fue de $4,5 \pm 0,43$ años (IC-95%: 3,7-5,4) en comparación a la media de sobrevida del grupo de pacientes sin necrosis tumoral que fue de $6 \pm 0,52$ años (IC-95%: 4,9- 7). Ornellas²¹ en sincronía con Kucuk²⁰, presenta en su estudio que los pacientes sin necrosis tumoral tuvieron mejores tasas de supervivencia de 5 años post diagnóstico que aquellos con necrosis tumoral (Log Rank: $p<0,0001$).

En el caso de la presencia o no de invasión de ganglios linfáticos, la media de sobrevida para el grupo de pacientes con invasión de ganglios linfáticos fue de $1 \pm 0,1$ años (IC-95%: 1-1,2) en comparación a la media de sobrevida del grupo de pacientes sin invasión de ganglios linfáticos que fue de $5,3 \pm 0,36$ años (IC- 95%: 4,6-6) Log Rank: $p=0,001$ significativo. Ornellas²¹ a su vez nos muestra que según sus curvas de Kaplan Meier encuentran un Log Rank con un valor de $p<0,0001$ que también corrobora la significancia estadística para la variable metástasis ganglionar y refiere que 108 pacientes con ganglios linfáticos negativos tuvieron una supervivencia mayor a los 5 años.

Otras variables estadísticamente significativas en nuestro estudio son invasión de vena renal e invasión a la grasa perirrenal para las cuales se encontró una media de sobrevida para el grupo de pacientes con invasión de la vena renal de $2,7 \pm 0,88$ años (IC-95%: 1-4,4) en comparación a la media de sobrevida del grupo de pacientes sin invasión de la vena renal que fue de $5,3 \pm 0,36$ años (IC-95%: 4,6-6) (Log Rank: 6,9; $p=0,009$) y una media de sobrevida para el grupo de pacientes con invasión de la grasa perirrenal de $2,06 \pm 0,48$ años (IC- 95%: 1,1-3) en

comparación a la media de supervivencia del grupo de pacientes sin invasión de la grasa perirrenal que fue de $6,07 \pm 0,32$ años (IC-95%: 5,4,6-7) (Log Rank: 28,2; $p=0,0001$) datos los cuales no pueden ser comparables debido a la disminuida cantidad de estudios que presentan análisis de supervivencia.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

- Se encontró asociación estadísticamente significativa entre los factores histopatológicos y la mortalidad de pacientes con carcinoma de células renales.
- Se encontró que el carcinoma de células renales tiene una mayor frecuencia en la quinta década de vida y una mayor incidencia en el género masculino.
- Se encontró asociación entre la clasificación de Fuhrman, la invasión de grasa perirrenal, el tamaño tumoral, la metástasis ganglionar o linfonodos positivos, la invasión tumoral de vena renal, el estadio TNM y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales al igual que en los antecedentes presentados.
- Las variables género, sexo, subtipo histopatológico y necrosis tumoral mostraron no ser predictores de mortalidad en los pacientes con carcinoma de células renales.
- Se determinó que el 35,6% de pacientes falleció durante el periodo comprendido del estudio a su vez se halló que la media de años de vida posterior al diagnóstico de carcinoma de células renales fue de $4,9 \pm 0,35$ años.

6.2 Recomendaciones

- Continuar con investigaciones similares en poblaciones más amplias e incluir variables posiblemente predictoras con la finalidad de hallar asociaciones que no se logran identificar en nuestra población actual.
- En base a los resultados elaborar estrategias de prevención para así lograr disminuir la morbimortalidad.
- Difusión y publicación de los resultados para así poder conocer los grupos de riesgo presentes en nuestro medio y por lo tanto ofrecer un mejor tratamiento brindándole al paciente una mejor calidad de vida.
- Todo paciente que presente las variables que demostraron asociación estadística se debería considerar de riesgo para mayor mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Vol 1. 4th ed. Francia: WHO; 2016
2. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality. *Eururo* 2015; 67: 519–530
3. Lorente D. et al. Revisión sistemática de los factores pronósticos del carcinoma renal. *Actas Urol Esp* 2017;41:215-25
4. Kim, S.P., 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: 2035.
5. Moch, H., et al. The 2010 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2010. 70: 93
6. Medina R., et al. Factores pronósticos del carcinoma de células renales. *Actas Urol Esp*, 2009;33(5):575-583
7. Lohse C. et al. Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2015 Mar;32(2):172-83
8. Novara, G., et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multiinstitutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*, 2010. 58: 588
9. Fan, L., et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*, 2008. 27: 875.
10. Shannon, B.A., et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*, 2008. 180: 1257.
11. Quiroga W. et al. Guía de manejo del carcinoma de células renales. *Urol Colomb*. 2016;25(2):169-189
12. MacLennan, S., et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life

- outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1097.
13. MacLennan, S., et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 972.
 14. European Network of Cancer Registries: Eurocim version 4.0. 2001: Lyon, France.
 15. Lindblad, P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg*, 2004. 93: 88
 16. Grandez-Urbina JA, Arias-Nolazco R. Carcinoma De células renales en América Latina: ¿Conocemos La relación entre los cambios demográficos y el impacto en nuestra población? *Actas Urol Esp*. 2017.
 17. Smaletz O. Current management and future directions in the treatment of advanced renal cell carcinoma a Latin American perspective: 10 years in review. *Int Braz J urol*. 2015; 41: 835-43.
 18. Tsui, K.H., et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*, 2000. 163: 426
 19. Rey J, et al. Indicadores pronósticos anatomopatológicos del cáncer de riñón. *Actas Urol Esp*. 2010;34(1):71-7
 20. Kucuk U. et al. Significance of TNM staging, demographic and histologic features in predicting the prognosis of renal cell carcinoma. *Acta Chir Belg*, 2015, 115, 202-207
 21. Ornellas A. et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma: analysis of 227 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. *Int Braz J Urol*. 2012; 38: 185-94
 22. Nardi A. et al. Epidemiologic Characteristics of Renal Cell Carcinoma in Brazil. *International Braz J Urol*. 2010; 36 (2):151-158.
 23. Huang H. et al. High perirenal fat thickness predicts a poor progression-free survival in patients with localized clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2018 Apr;36(4):157
 24. Velis J. et al. Risk models for patients with localized renal cell carcinoma. *Actas Urol Esp*. 2017;41(9):564-570

25. Peng D. et al. Prognostic factors of patients with T3N0M0 renal cell carcinoma: a single-center retrospective study of 182 patients. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016 Oct 18;48(5):806-811.
26. Brookman-May SD et al. Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database (CORONA/SATURN Project). *Eur Urol*. 2013 Sep;64(3):472-7
27. Wagner B. et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Urol*. 2009 Feb;55(2):452-9
28. Gershman B. et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Urol*. 2018 May;199(5):1143-1148
29. Gelfond J. et al. Modifiable risk factors to reduce renal cell carcinoma incidence: Insight from the PLCO trial. *Urol Oncol*. 2018 Jul;36(7):340.e1- 340.e6
30. Leibovich BC. et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. *Eur Urol*. 2018 May;73(5):772-780.
31. Clemmensen T. et al. Pathologic and clinical characteristics of early onset renal cell carcinoma. *Human Pathology* (2018) 74, 25–31
32. Lima AC, Wroclawski ER, Vinicius M. *Algoritmos en uro-oncología*. Vol 1. 2th ed. Brasil: Elsevier; 2007.
33. Sánchez F. et al. Componente quístico del cáncer renal: Revisión conceptual. *Actas Urol Esp*. 2008;32(5):507-516
34. Richard, P.O., et al. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. *J Urol*, 2016. 195: 581
35. Bhatt, J.R., et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol*, 2016. 70: 85.
36. Ramon, J., et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol*, 2009. 55: 1155.

37. Anglada F. et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncer renal. *Actas Urol Esp*, 2009;33(5):459-467
38. Brugarolas, J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1968.
39. Brookman-May SD et al. Evaluation of the prognostic significance of perirenal fat invasion and tumor size in patients with pT1-pT3a localized renal cell carcinoma in a comprehensive multicenter study of the CORONA project. Can we improve prognostic discrimination for patients with stage pT3a tumors? *Eur Urol*. 2015 May;67(5):943-51.
40. Lee, C.T., et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*, 2002. 7: 135.
41. Israel, G.M., et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*, 2008. 28: 1325.
42. Mueller-Lisse, U.G., et al. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2010. 28: 253.
43. Gratzke, C., et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 470.
44. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*, 2007. 177: 862.
45. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol*, 2007. 178: 41.
46. Marszalek, M., et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*, 2009. 55: 1171.
47. Zini, L., et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int*, 2009. 103: 899.
48. McDermott, D.F., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 133.

49. De la Cruz Vargas JA, Correa Lopez LE, Alatrística Gutierrez de Bambaren Mdel S, Sanchez Carlessi HH, Luna Muñoz C, Loo Valverde M, et al. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educ Médica* [Internet]. 2 de agosto de 2018 [citado 16 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181318302122>

ANEXOS

Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLE	INDICADOR
¿Cuál es la asociación entre las características histopatológicas de los tumores renales y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales?	Determinar la asociación entre las características histopatológicas de los tumores renales y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	HA: Si existen factores de riesgo histopatológicos asociados a mortalidad en pacientes con cáncer renal. HO: No existen factores de riesgo histopatológicos asociados a mortalidad en pacientes con cáncer renal.	Características histopatológicas y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	Clasificación de Fuhrman Subtipo histopatológico Invasión de grasa perirrenal Tamaño tumoral Linfonodos positivos Necrosis tumoral Invasión de vena renal Estadio TNM Mortalidad cáncer específica
¿Hay aumento de la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales a mayor grado de Fuhrman?	Identificar la relación entre la clasificación de Fuhrman y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	HA: El factor de riesgo histopatológico, clasificación de Fuhrman está asociado a mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales. HO: El factor de riesgo histopatológico, clasificación de	Clasificación de Fuhrman y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	Clasificación de Fuhrman Mortalidad cáncer específica

		Fuhrman no está asociado a mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.		
¿Hay aumento de la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales en relación con el subtipo histopatológico?	Determinar que el subtipo histopatológico en carcinoma de células renales guarda relación con la mortalidad de los pacientes.	<p>HA: El factor de riesgo histopatológico, subtipo celular está asociado a mortalidad sobrevida en pacientes con carcinoma de células renales.</p> <p>HO: El factor de riesgo histopatológico, subtipo celular no está asociado a mortalidad sobrevida en pacientes con carcinoma de células renales.</p>	Subtipo histopatológico y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	<p>Carcinoma de células claras</p> <p>Carcinoma papilar</p> <p>Carcinoma cromóforo</p> <p>Mortalidad cáncer específica</p>
¿Hay aumento de la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales cuando hay presencia de invasión de grasa perirrenal?	Demostrar que la invasión de grasa perirrenal tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	<p>HA: El factor de riesgo histopatológico, grasa perirrenal tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.</p> <p>HO: El factor de riesgo histopatológico, invasión de la grasa perirrenal no tiene relación con la mortalidad en</p>	Invasión de grasa perirrenal y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	<p>Invasión de grasa perirrenal</p> <p>Mortalidad cáncer específica</p>

		pacientes con carcinoma de células renales.		
¿Hay aumento de la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales cuanto mayor es el tamaño tumoral?	Evaluar la asociación entre tamaño tumoral y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales	HA: El factor de riesgo histopatológico, tamaño tumoral tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales. HO: El factor de riesgo histopatológico, tamaño tumoral no tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	Tamaño tumoral y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales	Tamaño tumoral Mortalidad cáncer específica
¿Hay aumento de la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales si se encuentran linfonodos positivos?	Describir la correlación entre linfonodos positivos y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	HA: El factor de riesgo histopatológico, linfonodos positivos tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales. HO: El factor de riesgo histopatológico, linfonodos positivos no tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	Linfonodos positivos y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales	Linfonodos positivos Mortalidad cáncer específica

<p>¿Cuál es la asociación entre mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales y presencia de necrosis tumoral?</p>	<p>Conocer la relación entre la presencia de necrosis tumoral y la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.</p>	<p>HA: El factor de riesgo histopatológico, necrosis tumoral tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.</p> <p>HO: El factor de riesgo histopatológico, necrosis tumoral no tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.</p>	<p>Necrosis tumoral y mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.</p>	<p>Necrosis tumoral Mortalidad cáncer específica</p>
<p>¿Cuál es la asociación entre mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales e invasión tumoral de vena renal?</p>	<p>Evaluar la asociación entre la mortalidad de pacientes con carcinoma de células renales y la invasión tumoral de vena renal.</p>	<p>HA: El factor de riesgo histopatológico, invasión de vena renal tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.</p> <p>HO: El factor de riesgo histopatológico, invasión de vena renal no tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.</p>	<p>Invasión tumoral de vena renal y mortalidad de pacientes con carcinoma de células renales.</p>	<p>Invasión tumoral de vena renal Mortalidad cáncer específica</p>
<p>¿Cuál es la asociación entre mortalidad en pacientes con carcinoma de</p>	<p>Conocer la asociación entre el estadio TNM y la mortalidad de los pacientes con</p>	<p>HA: El factor de riesgo histopatológico, estadio TNM tiene relación con la</p>	<p>Estadio TNM y mortalidad en pacientes con carcinoma de</p>	<p>Estadio TNM Mortalidad cáncer específica</p>

células renales y aumento en el estadio TNM?	carcinoma de células renales.	mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales. HO: El factor de riesgo histopatológico, estadio TNM no tiene relación con la mortalidad en pacientes con carcinoma de células renales.	células renales.	
--	-------------------------------	--	------------------	--

Ficha de recolección de datos

Datos personales específicos:

- Edad: ___ años
- Sexo: (F) (M)

Diagnostico:

- Diagnostico según subtipo histopatológico: _____
- Diagnostico TNM: _____
- Grado de Fuhrman: _____
- Tamaño tumoral: _____ cm.
- Invasión de grasa perirrenal: (SI) (NO)
- Invasión de vena renal: (SI) (NO)
- Linfonodos positivos: (SI) (NO)
- Necrosis tumoral: (SI) (NO)