

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Diseño de un esquema de seguimiento según el riesgo de
recidiva en pacientes con cáncer de riñón tratados con
cirugía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Lucía Polanco Pujol

DIRECTORES

Felipe Bernardo Herranz Amo
Carlos Hernández Fernández

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

DISEÑO DE UN ESQUEMA DE SEGUIMIENTO SEGÚN EL RIESGO DE
RECIDIVA EN PACIENTES CON CÁNCER DE RIÑÓN TRATADOS CON
CIRUGÍA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

LUCIA POLANCO PUJOL

DIRECTOR

DR. D. FELIPE HERRANZ AMO Y DR. D. CARLOS HERÁNDEZ FERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**DISEÑO DE UN ESQUEMA DE SEGUIMIENTO SEGÚN
EL RIESGO DE RECIDIVA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE RIÑÓN TRATADOS CON CIRUGÍA**

TESIS DOCTORAL

LUCÍA POLANCO PUJOL

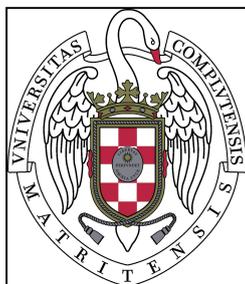
Madrid, 2020

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

**Programa de Doctorado en
Investigación Médico-Quirúrgica**

Departamento de Cirugía



**DISEÑO DE UN ESQUEMA DE SEGUIMIENTO SEGÚN
EL RIESGO DE RECIDIVA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE RIÑÓN TRATADOS CON CIRUGÍA**

Autor

LUCÍA POLANCO PUJOL

Directores

Dr. D. Felipe Herranz Amo y Dr. D. Carlos Hernández

Fernández

Madrid, 2020

A mis padres...

AGRADECIMIENTOS:

A los adjuntos del Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y al Doctor Carlos Hernández Fernández, jefe de Servicio, por la dedicación y confianza, y por enseñar el valor del trabajo bien hecho.

Muy especialmente al Doctor Felipe Herranz Amo, por su espíritu incansable y por su generosidad, entregando su tiempo y conocimientos de forma desinteresada.

A todos los residentes, ejemplos de ilusión y superación diaria.

A mis padres, por su cariño, por su apoyo incondicional y por enseñarme la constancia en el trabajo. A mis hermanos Marta y Emilio y a mi tía Manuela por ser ejemplo de superación y la imagen de la vitalidad.

Y a Jorge, compañero de viaje, por apoyarme incondicionalmente y tener siempre el mejor consejo en el momento oportuno.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABC: Área bajo la curva

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ASA: American Society of Anesthesiologists

AUA: American Urological Association

CAIX: Anhidrasa carbónica IX

CCR: Carcinoma de células renales

CCRcc: Carcinoma células renales tipo células claras

CCRcr: Carcinoma células renales tipo cromóforo

CCRp: Carcinoma células renales tipo papilar

CK: Citoqueratina.

DS: Diferenciación sarcomatoide

EAU: European Association of Urology

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ERC: Enfermedad renal crónica

GRA: Grupo de riesgo alto

GRB: Grupo de riesgo bajo

GRI: Grupo de riesgo intermedio

GRR: Grupos de riesgo de recidiva

GRR+: Grupos de riesgo de recidiva redefinidos

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

HIF: Factor inducible por hipoxia

HR: Hazard Ratio

HTA: Hipertensión arterial

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

IMC: Índice de masa corporal

IMV: Invasión microvascular

IQR: Rango intercuartílico

ISUP: International Society of Urological Pathology

LDN: Linfadenectomía

MCE: Mortalidad cáncer específica

MR+: Margen de resección afecto

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NE: Nivel de evidencia

NP: Nefrectomía parcial

NR: Nefrectomía radical

NT: Necrosis tumoral

OMS: Organización Mundial de la Salud

RMN: Resonancia magnética nuclear

ROC: Receiver Operating Characteristic

SCE: Supervivencia cáncer específica

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SLR: Supervivencia libre de recidiva

SNC: Sistema nervioso central

SSIGN: Stage, size, grade, and necrosis

TC: Tomografía computarizada

TCE: Tricloroetileno

TNM: Tumour Node Metastasis

UCLA: Universidad de California Los Ángeles

UH: Unidades Hounsfield

UISS: University of California Los Angeles Integrated Staging System

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHL: Von Hippel-Lindau

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

INDICE:

- RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN:	9
1.1. Epidemiología del CCR.	10
1.1.1. Incidencia del carcinoma de células renales.	10
1.1.2. Mortalidad del carcinoma de células renales.	12
1.2. Factores de riesgo.	13
1.2.1. Tabaquismo.	13
1.2.2. Hipertensión arterial.	14
1.2.3. Obesidad.	15
1.2.4. Factores reproductivos y hormonales.	15
1.2.5. Actividad física y dieta.	16
1.2.6. Ocupación.	16
1.2.7. Susceptibilidad genética.	17
1.2.8. Otros factores.	18
1.3. Clasificación Histopatológica.	19
1.3.1. Carcinoma de células renales tipo células claras.	20
1.3.2. Carcinoma de células renales tipo papilar.	21
1.3.3. Carcinoma de células renales tipo cromóforo.	22
1.4. Diagnóstico.	23
1.4.1. Diagnóstico clínico.	23
1.4.2. Pruebas complementarias.	24
1.4.2.1 Análisis de laboratorio.	24
1.4.2.2. Diagnóstico por imagen.	24
1.5. Estadificación.	26

1.6. Tratamiento de tumores renales.	27
1.7. Factores pronósticos.	30
1.8. Grupos de riesgo.	32
1.9. Seguimiento.	38
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	41
2.1. Hipótesis.	42
2.2. Objetivos.	42
2.2.1. Objetivo principal.	42
2.2.2. Objetivos secundarios.	42
3. MATERIAL Y MÉTODOS:	43
3.1. Período de estudio.	44
3.2. Obtención de los datos.	44
3.3. Población del estudio.	44
3.4. Descripción de las variables estudiadas:	45
3.4.1. Variables demográficas.	45
3.4.2. Variables clínicas.	47
3.4.3. Características clínicas del tumor.	48
3.4.4. Variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico.	48
3.4.5. Complicaciones postquirúrgicas.	48
3.4.6. Variables anatomo-patológicas.	49
3.4.7. Seguimiento y evolución.	49
3.5. Confidencialidad de los datos.	50
3.6. Plan de estudio.	51
3.7. Análisis estadístico.	52

4. RESULTADOS:	55
4.1. Análisis descriptivo de la serie.	56
4.1.1. Variables demográficas.	56
4.1.2. Patologías asociadas en el momento del diagnóstico.	57
4.1.3. Manifestaciones clínicas.	57
4.1.4. Estadificación clínica.	58
4.1.5. Tratamiento quirúrgico realizado.	58
4.1.6. Complicaciones postquirúrgicas.	60
4.1.7. Variables patológicas.	61
4.1.8. Estadificación patológica.	62
4.1.9. Seguimiento y evolución.	64
4.2. Estimación de la SLR según el estadio patológico y el grado de Fuhrman.	66
4.3. Evaluación de la influencia de las variables patológicas de 1^{er} nivel en la SLR.	68
4.4. Elaboración de un diagrama de árbol según el porcentaje de recidiva combinando ambas variables de 1^{er} nivel.	69
4.5. Definición de los Grupos de Riesgo de Recidiva.	70
4.6. Factores pronósticos de recurrencia de 2^o nivel en función de los Grupos de Riesgo de Recidiva.	73
4.6.1. En el Grupo de Riesgo Bajo de recidiva.	74
4.6.2. En el Grupo de Riesgo Intermedio de recidiva.	76

4.6.3. En el Grupo de Riesgo Alto de recidiva.	78
4.7. Redefinición de los Grupos de Riesgo de Recidiva en función de las variables patológicas de 2º nivel.	80
4.8. Patrón de recurrencia en función de los Grupos de Riesgo de Recidiva Redefinidos.	84
4.9. Diseño de un esquema de seguimiento por Grupos de Riesgo.	86
4.9.1. Pruebas a realizar durante el seguimiento.	88
5. DISCUSIÓN:	91
5.1. Factores predictivos de recurrencia.	92
5.2. Patrones de recurrencia.	98
5.2.1 Tiempo hasta la recidiva, localización de recidiva y supervivencia libre de recurrencia.	98
5.2.2 Supervivencia cáncer específica.	102
5.3. Comparativa con otros modelos.	104
5.4. Esquemas de seguimiento.	109
6. CONCLUSIONES.	119
7. BIBLIOGRAFÍA.	123

INDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Clasificación histológica de tumores renales (OMS 2016).	19
Tabla 2: Clasificación TNM 8º edición de tumores renales.	26
Tabla 3: Recomendaciones de la <i>European Association of Urology</i> .	29
Tabla 4: Grupos de riesgo según las principales asociaciones científicas.	32
Tabla 5: Nomograma UISS- University of California Los Angeles Integrated Staging System.	35
Tabla 6: Modelos pronósticos.	37
Tabla 7: Distribución por grupos de edades.	56
Tabla 8: Distribución por peso y sexo.	56
Tabla 9: Estadificación clínica según TNM – 2009.	58
Tabla 10: Técnica y acceso quirúrgico.	59
Tabla 11: Técnica quirúrgica realizada.	59
Tabla 12: Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo.	61
Tabla 13: Características anatomopatológicas.	61
Tabla 14: Estadificación patológica según TNM – 2009.	62
Tabla 15: Agrupación pTpN.	63
Tabla 16: Relación del estadio pT pN con otras variables patológicas.	63
Tabla 17: Localización de la recidiva según técnica quirúrgica.	64
Tabla 18: Tratamiento de la recidiva.	65
Tabla 19: Situación al final del seguimiento.	65
Tabla 20: Recidiva según el estadio patológico y grado de Fuhrman.	66
Tabla 21: Análisis multivariante sobre la influencia de las variables patológicas de 1º nivel en la SLR.	68

Tabla 22: Recidiva según estadio patológico y grado de Fuhrman.	68
Tabla 23: Relación entre Grupos de Riesgo y resto de variables patológicas.	73
Tabla 24: Análisis univariante para la SLR en GRB.	74
Tabla 25: Análisis multivariante para la SLR en GRB.	75
Tabla 26: GRB- Relación entre las variables patológicas y la recidiva.	75
Tabla 27: Análisis univariante para la SLR en GRI.	76
Tabla 28: Análisis multivariante para la SLR en GRI.	77
Tabla 29: GRI- Relación entre las variables patológicas y la recidiva.	77
Tabla 30: Análisis univariante para la SLR en GRA.	78
Tabla 31: Análisis multivariante para la SLR en GRA.	78
Tabla 32: GRA- Relación entre las variables patológicas y la recidiva.	79
Tabla 33: Comparación de los GRR con los GRR +.	80
Tabla 34: Comparativa en la SLR entre los GRR y GRR+.	82
Tabla 35: Comparación del HR entre ambos grupos de riesgo.	82
Tabla 36: Patrón de recurrencia según Grupos de Riesgo.	84
Tabla 37: Porcentaje de recurrencia por GRR+ cada 6 meses.	86
Tabla 38: Porcentaje y media anual de recidiva.	87
Tabla 39: Esquema de seguimiento por Grupos de Riesgo de Recidiva.	88
Tabla 40: Recidivas anuales según órgano afectado y Grupo de Riesgo de Recidiva en los primeros 10 años de seguimiento.	89
Tabla 41: Margen de resección quirúrgico afecto.	97
Tabla 42: Principales estudios sobre recidiva en tumores renales.	103
Tabla 43: Comparativa estudio HGUGM con otros modelos pronósticos.	107
Tabla 44: Comparación modelo HGUGM con modelo Lam.	112

Tabla 45: Propuesta de seguimiento de EAU.	114
---	-----

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

Gráfico 1: Evolución por quinquenios de la sintomatología en el momento del diagnóstico (en porcentaje).	57
Gráfico 2: Comparación de la técnica quirúrgica en porcentajes por quinquenios de la serie.	60
Gráfico 3: Comparación de la vía de abordaje quirúrgico por quinquenios de la serie.	60
Gráfico 4: Estimación de la SLR en función del estadio patológico pTpN.	67
Gráfico 5: Estimación de la SLR en función de los grados de Fuhrman.	67
Gráfico 6: Diagrama de árbol según recidiva.	69
Gráfico 7: Grupos de riesgo de recidiva.	71
Gráfico 8: SLR en función de los grupos de riesgo de recidiva.	72
Gráfico 9: Curva de Kaplan Meier según GRR+.	81
Gráfico 10: Curva ROC de ambos grupos de recidiva.	83
Gráfico 11: Supervivencia libre de recurrencia según grupos de riesgo UISS (Curva Kaplan-Meier).	111

INDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Tasas de incidencia estandarizadas por edad a nivel mundial, año 2018.	10
Figura 2: Tasas de incidencia estandarizadas por edad en Europa, año 2018.	11
Figura 3: Tasa de mortalidad estandarizada por edad a nivel mundial, año 2018.	12
Figura 4: CCR células claras.	20
Figura 5: CCR papilar tipo 1.	21
Figura 6: CCR papilar tipo 2.	21
Figura 7: CCR cromóforo.	22
Figura 8: Nomograma de Karakiewicz.	36
Figura 9: Patrón de recurrencia según los Grupos de Riesgo de Recidiva (en porcentajes).	85
Figura 10: Esquema de seguimiento UISS.	113

RESUMEN:

Introducción y objetivos: El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2-3% de todas las neoplasias, con un aumento progresivo de su incidencia en los últimos años a nivel mundial. Más de 300.000 pacientes son diagnosticados anualmente de cáncer renal, en parte por el desarrollo de técnicas de imagen como la ecografía o la tomografía, que han hecho que estos tumores sean diagnosticados cada vez en estadios más localizados.

El tratamiento quirúrgico sigue siendo el estándar de tratamiento en tumores renales no metastásicos; la guía clínica de la *European Association of Urology* (EAU) recomienda en la actualidad la nefrectomía parcial laparoscópica o abierta en los estadios cT1 y la nefrectomía radical en los cT2 no tratables con nefrectomía parcial.

El seguimiento es crucial para detectar recurrencia; sin embargo, no existe un esquema de seguimiento establecido según el riesgo de recidiva de los pacientes. De tal modo que existe variabilidad a la hora del seguimiento presentando las recomendaciones de las guías clínicas un bajo nivel de evidencia científica.

Nuestro objetivo es diseñar un esquema de seguimiento basado en variables patológicas según el riesgo de recidiva en los pacientes con CCR cT1-4 cN0-1 cM0 tratados con cirugía. Como objetivos secundarios establecemos evaluar el patrón de recidiva en estos pacientes e identificar las variables pronósticas patológicas relacionadas con la recidiva tumoral.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CCR y tratados con nefrectomía radical o parcial

durante el periodo de tiempo comprendido entre 1990-2010 en nuestro servicio. Analizamos un total de 696 casos con estadio cT1-4 cN0-1 cM0.

Las variables cuantitativas se han representado por la mediana y el rango intercuartílico (IQR) y las cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas el test de Anova.

El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia en función de las variables y el test de log-rank para evaluar la existencia de diferencias significativas.

Para el análisis de los factores pronósticos de recidiva realizamos un análisis uni y multivariante mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método enter).

Para la comparación de los grupos de riesgo de recidiva (GRR) realizados con las variables patológicas de 1^{er} nivel, con los redefinidos según las variables patológicas de 2^o nivel (GRR+) se ha utilizado una regresión logística y curvas ROC, calculando el área bajo la curva (ABC).

Se ha considerado significación estadística una $p < 0,05$. Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 105(IQR 63-148) meses. Recurrieron 177(25,4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 29(IQR 8,5-64) meses. En cuanto a la localización de la recidiva en 111(63%) pacientes fue a distancia, en 34(19%) fue local y en 32(18%) a distancia y local.

En el análisis multivariable el grado de Fuhrman (HR 2,75 IC95% 1,91-3,98, p=0,0001) y el estadio pTpN (HR 2,19 IC95% 1,85-2,60, p=0,0001) se comportaron como factores predictores de recurrencia. Se inició la estratificación en GRR con el grado de Fuhrman al tener un HR mayor.

Posteriormente realizamos un análisis uni y multivariable con las variables patológicas de segundo nivel en cada GRR y los pacientes fueron reclasificados. En el grupo de riesgo bajo (GRB) la necrosis tumoral (NT), la diferenciación sarcomatoide (DS) y el margen de resección afecto (MR+) aumentaron el riesgo de recidiva. La NT y la DS aumentaron el riesgo de recidiva en el grupo de riesgo intermedio (GRI) y alto (GRA); y la invasión microvascular (IMV) también supuso un aumento de riesgo de recidiva en el grupo de alto riesgo.

En función de estos hallazgos se redefinieron los GRR en GRR+ de la siguiente forma:

-GR Bajo (GRB+): pT1pNx-0 G1-4, pT2pNx-0 G1-2; no NT, DS y/o MR(+)

-GR Intermedio (GRI+): pT2pNx-0 G3-4; pT3-4pNx-0 G1-2; GRB con NT.

-GR Alto (GRA+): pT3-4pNx-0 G3-4; pT1-4pN+; GRI con NT y/o DS; GRB con DS y/o MR (+).

El ABC del modelo pronóstico obtenido con GRR fue de 0,76(IC95% 0,71-0,80, p=0,0001) mientras que el obtenido con los GRR+ fue de 0,84 (IC95% 0,81-0,88, p=0,0001).

La tasa de recurrencia varió según el grupo de riesgo con tasas del 72,9% en GRA+, 16,9% en GRI+ y 10,2% en GRB+($p=0,0001$). La recurrencia en órgano único fue mayoritaria en el GRB+ (72,2%) ($p=0,006$). El GRB+ presentó recidiva en forma de metástasis única en el 50% de los casos, frente al 30% y 18,6% en GRI+ y GRA+, respectivamente ($p=0,009$).

Las localizaciones de recurrencia más habituales fueron pulmón y abdomen. La localización pulmonar predominó en el GRA+ (72,9%) ($p=0,0001$) y la abdominal en el GRB+ (83,3%) aunque en este caso se observaron diferencias que no alcanzaron nivel de significación estadística ($p=0,15$).

En el GRB la media anual de recidiva fue muy baja (0,1-0,6%). En el GRI fue más alta en el primer trienio y más baja entre el 4º-10º año; mientras que en el GRA fue muy alta en el primer trienio (7,7%). Por ello el esquema propuesto después de la primera revisión postoperatoria sería: en el GRB anual durante tres años y bienal hasta el 10º año; en el GRI semestral los primeros tres años y anual del 4º al 10º año; en el GRA cuatrimestral durante tres años y semestral hasta completar 10 años de seguimiento.

Conclusión: En nuestro modelo la adición de las variables patológicas de segundo nivel mejoró la capacidad de discriminación de la clasificación en grupos de riesgo de recidiva.

La incidencia y el patrón de recidiva se modifican de forma evidente en función del GRR. A medida que aumenta el grupo de riesgo aumentan las recurrencias, sobre todo pulmonares.

Se debe modular, por tanto, la intensidad del seguimiento en función del grupo de riesgo, siendo más intensivo durante los primeros tres años tras la cirugía.

ABSTRACT:

Introduction and objectives: Renal cell carcinoma (RCC) represent 2-3% of all malignancies, with a progressive increase in its incidence worldwide. More than 300,000 patients are diagnosed annually, in part due to the development of imaging techniques such ultrasound or tomography, which have led to these tumors being increasingly diagnosed in more localized stages.

Surgical treatment is the standard of treatment for non-metastatic kidney tumors; The European Association of Urology (EAU) recommend laparoscopic or open partial nephrectomy in stages cT1 and radical nephrectomy in cT2 not treatable with partial nephrectomy.

Follow-up is crucial to detect recurrence; however, there is no consensus on the follow-up protocol after nephrectomy. Thus, there is variability at the time of follow-up, and the recommendations of the clinical guidelines presenting a low level of scientific evidence.

Our aim is to design a follow-up protocol based on pathological variables according to the risk of recurrence. As secondary objectives, are to establish recurrence pattern and to identify pathological prognostic variables related to recurrence.

Material and method: A retrospective analysis of 696 patients with renal cancer cT1-4 cN0-1 cM0 treated by surgery between 1990-2010.

Quantitative variables have been represented by the median and interquartile range (IQR) and qualitative ones by absolute frequencies and percentages. Chi square test has been used to contrast qualitative variables and the Anova test for quantitative variables.

The Kaplan-Meier method has been used to evaluate survival and the log-rank test to assess the existence of significant differences.

For the analysis of prognostic factors, uni and multivariate analysis have been performed using Cox proportional hazards model (enter method)

Recurrence risk groups (RRG) were established with the 1st level pathological variables, and it was redefined with the 2nd level pathological variables (RRG+). ROC curves were used for comparison of RRG and RRG+. Significance value of $p < 0.05$ was accepted for all tests. The data analysis was performed using IBM® SPSS® statistics v-21.

Results: The median follow-up was 105 months (range 63 to 148) and median time to recurrence was 29 (IQR 8,5-64) months. There were 177 (25,4%) patients with recurrence: 111 (63%) distant, 34 (19%) local and 32 (18%) distant and local recurrence.

Pathological variables were classified as: 1st-level variables: pTpN stage and Fuhrman grade (FG); and 2nd level pathological variables: sarcomatoid differentiation (SD), tumor necrosis (TN), microvascular invasion (MVI) and positive surgical margins (PSM).

In the multivariable analysis, Fuhrman grade (HR = 2,75; $p = 0,0001$) and pTpN stage (HR = 2,19; $p = 0,0001$) behaved as independent predictive variables of recurrence. Patients were grouped as RRG.

We performed univariate and multivariate analysis with the 2°level variables for each RRG. Patients were reclassified: In the low-risk group (LRG), TN, SD and PSM increases the risk of recurrence. TN and SD increased the risk of recurrence in intermediate and high-risk group (IRG/HRG); and MVI also increased risk of recurrence in the high-risk group.

After multivariate analysis with second level variables RRG were reclassified (RRG+):

- **Low Risk Group:** pT1pNx-0 G1-4, pT2pNx-0 G1-2; without TN, SD and/or PSM.
- **Intermediate Risk Group:** pT2pNx-0 G3-4; pT3-4pNx-0 G1-2; LRG with TN.
- **High Risk Group:** pT3-4pNx-0 G3-4; pT1-4pN +; IRG with TN and/or SD; LRG with SD/PSM.

AUC was 0,76 (95% CI 0,71-0,80 p = 0,0001) with RRG and 0,84 (95% CI 0,81-0,88 p = 0,0001) with RRG+.

Recurrence rate varied according to the risk group, 72,9% in HRG, 16,9% in IRG and 10,2% in LRG (p = 0,0001). Single organ recurrence was the majority in the LRG (72,2%) (p = 0,006). The LRG described recur only in 50% of cases, compared to 30% and 18,6% in IRG and HRG, respectively (p = 0,009).

The most common recurrence locations were lung and abdomen. Pulmonary location predominated in the HRG (72,9%) (p = 0,0001) and abdominal one in LRG (83,3%) (p = 0,15).

In LRG the annual mean of recurrence was very low (0,1-0,6%); in IRG it was highest in the first triennium and lowest between 4th-10th year; and in HRG it was very high in the first triennium (7,7%). For this reason, the follow-up protocol would be: In LRG annual for 3 years and biennial until the tenth; in IRG biannual for 3 years and annual until the tenth; and in HRG quarterly for 3 years and biannual until completing 10 years.

Conclusions: The inclusion of 2nd level variables improves the discriminating capacity of RRG classification. The incidence and recurrence pattern are modified based on the RRG. As the risk group increases, recurrences increase, especially in lung. Therefore, intensity of the follow-up should be modulated according to the risk group, more frequently in the first three years after surgery.

1 – INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del CCR:

1.1.1. Incidencia del carcinoma de células renales

El carcinoma de células renales (CCR) constituye un problema de salud a nivel mundial, siendo la decimocuarta neoplasia más frecuente, con una incidencia mundial cercana a 400.000 casos en los últimos años^{1,2}. Globalmente el CCR supone el 3% de todas las neoplasias, con un aumento progresivo de su incidencia. La incidencia varía según la localización geográfica (ver **figura 1**) teniendo Europa, Australia y América del Norte las tasas más altas y Asia y África las más bajas¹.

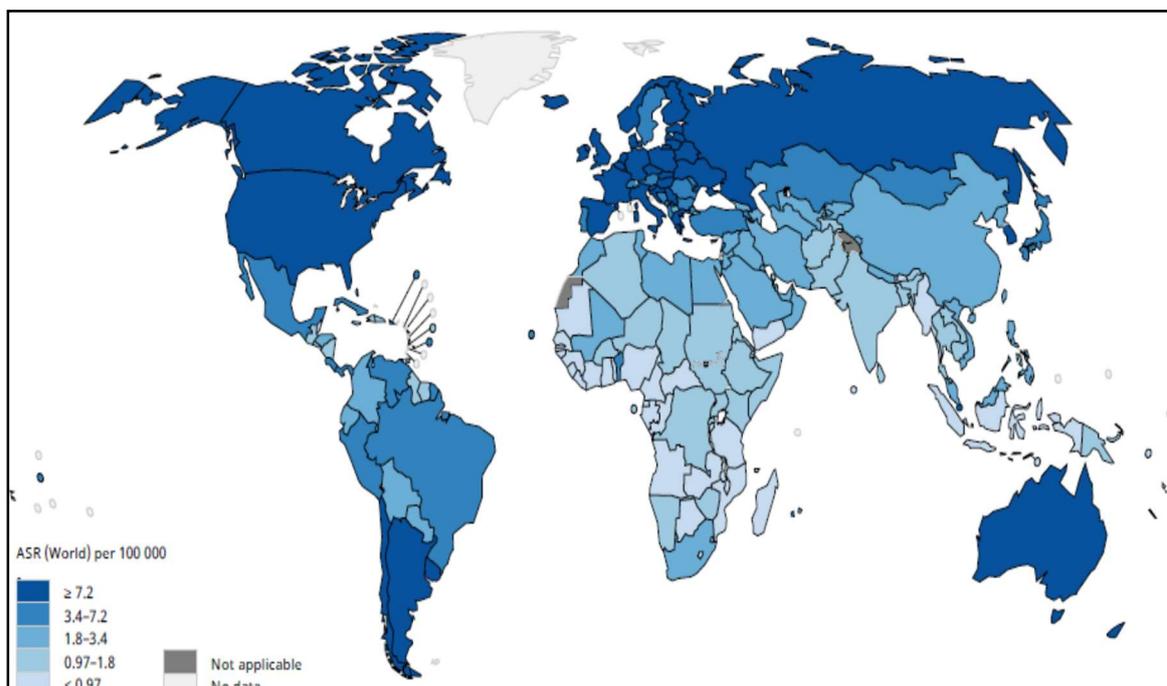


Figura 1: Tasas de incidencia estandarizadas por edad a nivel mundial, año 2018.

A nivel europeo el CCR es el séptimo cáncer más frecuente, existiendo variaciones en las tasas de incidencias según las regiones geográficas. En el año 2018 las tasas más elevadas se encontraron en Bielorrusia (16,8 por cada 100.000 habitantes-año), Lituania (14,8 por cada 100.000 habitantes-año),

República Checa (14,7 por cada 100.000 habitantes-año) y Estonia (14,6 por 100.000 habitantes-año). Sin embargo, las tasas más bajas se documentaron en Chipre (4,9 por 100.000 habitantes-año) y Rumanía (5,8 por 100.000 habitantes-año). Destaca la alta incidencia en la población de República Checa, la cual representando menos del 1,5% de la población europea aporta casi el 3% de todos los casos¹. **Figura 2.**

En nuestro país en el 2018 se estimó una incidencia de 8,7 por 100.000 habitantes-año¹.

Teniendo en cuenta los sexos, la incidencia del CCR entre mujeres también varía geográficamente siendo los índices aproximadamente la mitad que en los varones en todas las regiones¹.

La incidencia de CCR continúa en aumento a nivel mundial, aunque algunos estudios indican que se ha estabilizado en los países del norte de Europa. Posiblemente la diferencia en los modelos sanitarios y en la detección precoz podría explicar parte de estas diferencias³.

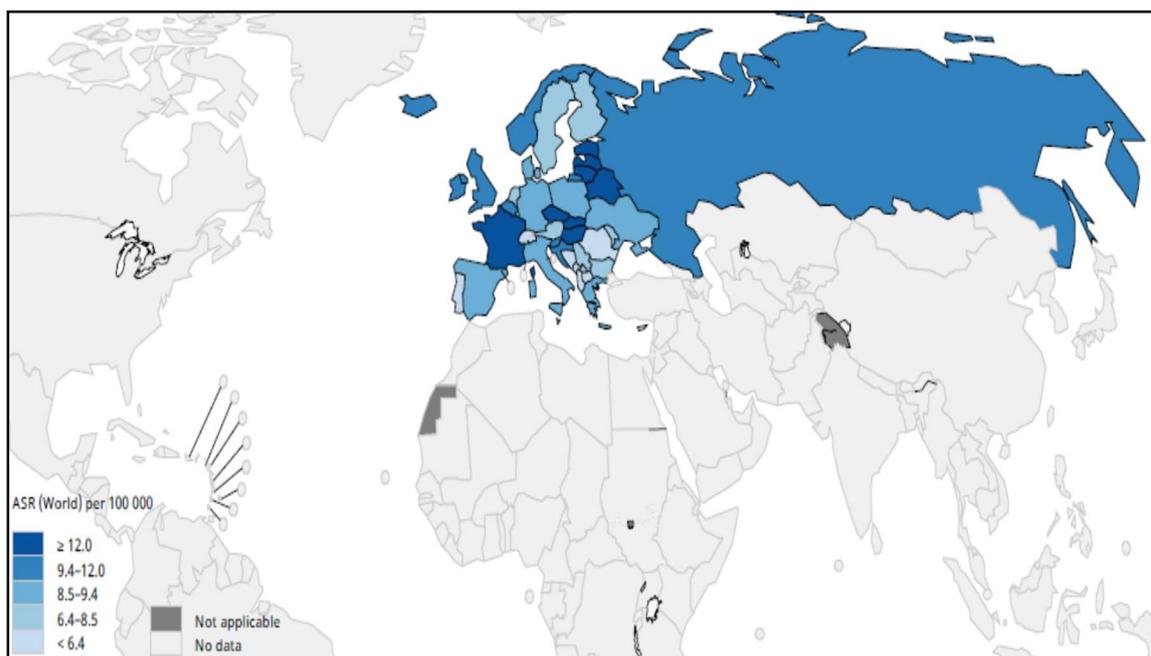


Figura 2: Tasas de incidencia estandarizadas por edad en Europa, año 2018.

1.1.2. Mortalidad del carcinoma de células renales

Las tendencias de mortalidad por CCR siguen el aumento de las tasas de incidencia en los países del mundo occidental, aunque los datos más recientes sugieren que estas tasas se han estabilizado¹. En Europa la tasa de mortalidad registró su máxima incidencia a principios de la década de los años 90, con 4,8 muertes por 100.000 personas-año³, a partir de entonces los índices se han estabilizado o han disminuido en la mayoría de los países, siendo actualmente de 4,6 (varón)-1,8 (mujer) por 100.000 personas-año¹.

En el año 2018 se produjeron un total de 180.000 muertes por CCR, documentando Europa, Australia y América del Norte la mayoría de casos¹.

Figura 3.

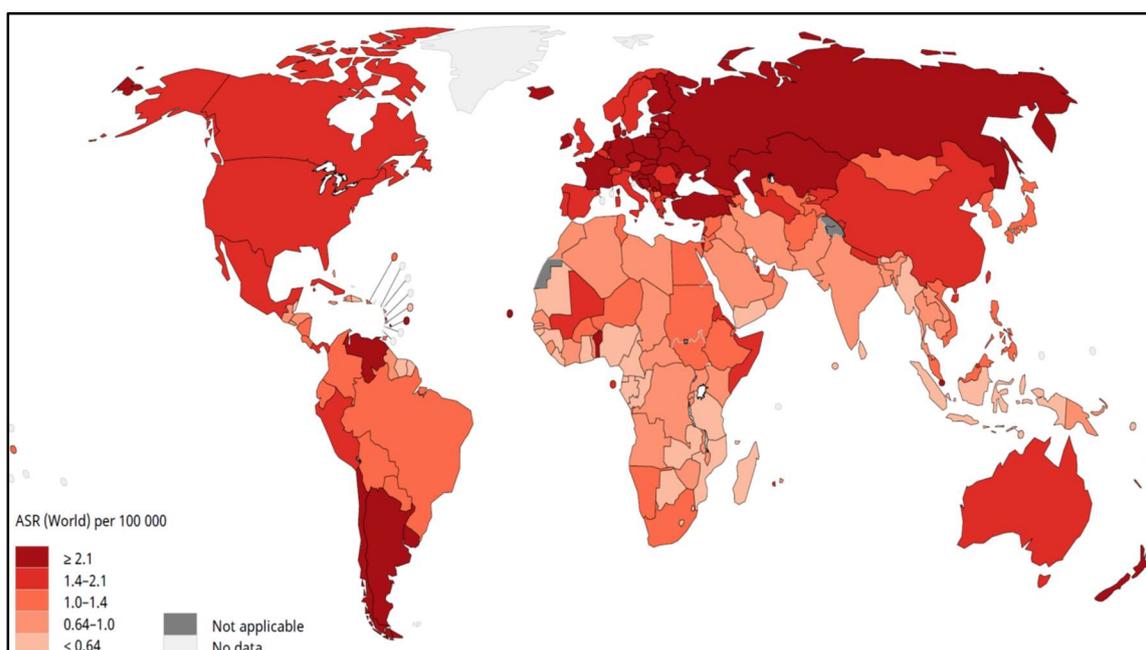


Figura 3: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad a nivel mundial, año 2018.

En el caso de nuestro país en el año 2018 se documentaron 2.861 muertes por CCR, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 2,4¹.

La mejora en los métodos diagnósticos y la detección de masas de menor tamaño han supuesto un cambio en las tasas de supervivencia a nivel mundial. La supervivencia cáncer específica (SCE) a 5 años ha mejorado con el tiempo, presumiblemente debido a la mayor proporción de tumores localizados y de menor tamaño. Sin embargo, esta tendencia favorable en mortalidad no puede explicarse por completo por la mejora en el diagnóstico y el tratamiento³.

1.2. Factores de Riesgo:

Hasta el momento, la mayoría de las evidencias iniciales para la investigación de factores de riesgo han sido proporcionadas por estudios de casos y controles.

Clásicamente se ha relacionado el estilo de vida (tabaquismo, obesidad, dieta y actividad física), la ocupación profesional y la predisposición familiar con el riesgo de desarrollar CCR. Sin embargo, la contribución de estos factores podría variar de acuerdo con la prevalencia de otras condiciones predisponentes. Únicamente la obesidad, el tabaquismo y la hipertensión arterial (HTA) son recogidos por la EAU² como factores de riesgo definitivos.

1.2.1. Tabaquismo

El tabaco es uno de los principales factores de riesgo del CCR según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)⁴, aunque considerado factor causal de riesgo modesto. El riesgo de CCR aumenta un 50% en hombres y un 20% en mujeres en comparación con personas que nunca han fumado. El abandono del tabaco disminuye el riesgo de padecer

CCR a partir de los 10 años; con un 15 y 30% de disminución tras 10 y 15 años de abandono, respectivamente^{5,6}.

El mecanismo responsable del daño sería la hipoxia tisular crónica consecuencia de la exposición al monóxido de carbono, así como las enfermedades relacionadas con el tabaquismo (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Por otro lado, algunos estudios han demostrado que los pacientes con CCR presentan mayor daño en el ADN de los linfocitos inducido por una N-nitrosamina específica del tabaco en comparación con los sujetos control. También son más frecuentes las deleciones en el cromosoma 3p de los linfocitos de pacientes expuestos a benzopirendiol epóxido (componente principal del humo del cigarrillo)⁷.

A pesar de que la prevalencia del tabaquismo ha disminuido en las últimas décadas en los países desarrollados⁸, se ha mantenido estable e incluso ha aumentado en los países en vías de desarrollo, lo que puede generar un impacto en las incidencias futuras.

1.2.2. Hipertensión arterial

Varios estudios de cohortes demuestran que la HTA y/o su tratamiento incrementan el riesgo de desarrollar CCR. La mayoría de los estudios que concluyen esta relación son prospectivos; midieron la tensión arterial al inicio del estudio y observaron un incremento de riesgo de CCR en aquellos pacientes con tensión arterial más elevada con una clara dosis-respuesta^{9,10,11}. Aunque los mecanismos biológicos de esta asociación no están claros, se cree que podrían influir la peroxidación lipídica y la hipoxia renal crónica^{9,10,11}.

1.2.3. Obesidad

La obesidad es una patología cada vez más prevalente a nivel mundial, lo que probablemente haya podido contribuir al aumento de la incidencia del CCR (el 40% de los pacientes con CCR tienen sobrepeso). Diversos estudios han establecido el exceso de peso como factor de riesgo para el CCR; la mayoría son estudios de casos y controles de modo que la evidencia es demasiado limitada para concluir la obesidad como factor de riesgo independiente^{12,13}.

Se desconocen los mecanismos por los que la obesidad aumentaría el riesgo de CCR, aunque se cree que podría deberse a la hipoxia tisular crónica, la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, la respuesta inflamatoria que induce la obesidad, la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo¹⁴.

1.2.4. Factores reproductivos y hormonales

Existen estudios de cohortes que asocian la paridad con el riesgo de CCR, aunque no todos los estudios apoyan esta observación^{15,16,17}. En comparación con las mujeres nulíparas, el riesgo de CCR aumentó un 40-90% entre las mujeres que habían dado a luz siendo el riesgo proporcional al número de partos. Igualmente existe asociación inversa con la edad en el primer parto, siendo mayor el riesgo entre mujeres que dieron a luz a edades tempranas¹⁵. Aunque no están claros los mecanismos subyacentes se cree que la HTA inducida por el embarazo y el estrés renal podrían desempeñar un papel importante. No se han observado asociaciones del CCR con otros

factores relacionados con la reproducción como el uso de anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva ^{5,11}.

1.2.5. Actividad física y dieta

Los factores dietéticos y alimenticios han modificado la incidencia del cáncer renal, circunstancia vinculada a las diferentes tasas comunicadas en relación con el desarrollo e industrialización en distintos países. Se considera, por tanto, que los aspectos dietéticos y el estilo de vida se relacionan con el riesgo de desarrollar CCR².

En un análisis combinado de estudios de cohortes se asociaron las dietas ricas en frutas y verduras con un riesgo bajo de CCR, pero la asociación entre nutrientes antioxidantes, vitaminas y carotenoides con el carcinoma renal es variable^{11,18}. Por otro lado, aunque el consumo elevado de proteínas y grasas de origen animal son un factor de riesgo potencial, estudios de cohortes no concluyen esta asociación¹⁹.

En cuanto a la actividad física y su relación con el CCR los estudios son limitados, aunque la mayoría informan de una asociación inversa. La actividad física ha demostrado reducir el peso corporal, la presión arterial, mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación crónica y el estrés oxidativo, cambios que hipotéticamente podrían contribuir a reducir el riesgo de CCR^{11,20}.

1.2.6. Ocupación

A pesar de que el CCR no es típicamente una enfermedad ocupacional se han relacionado ciertos trabajos y la exposición a agentes industriales a mayor riesgo de padecerlo^{11,21}.

Una de las sustancias más estudiada es el tricloroetileno (TCE), considerado por la IARC carcinógeno humano “probable” del Grupo 2. Muy utilizado como aditivo químico y como desengrasante de metal, el TCE se ha convertido en un contaminante común del medio ambiente²². Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido establecer una relación causal como consecuencia de las dificultades en la identificación del mecanismo de acción, farmacocinética del TCE, de la coexposición a otros disolventes, pequeño número de población expuesta, etc ²³.

La exposición a otros agentes industriales como el cadmio y el uranio, así como exposiciones ambientales al arsénico, nitrato y el radón del agua potable tampoco se han establecido como factores de riesgo¹¹.

1.2.7. Susceptibilidad genética

Aproximadamente el 2-3% de los CCR son familiares². Distintos estudios²⁴ muestran que la genética puede influir en la susceptibilidad de desarrollar CCR; como ejemplo, variantes genéticas del gen que codifica el factor 2-alfa-inducible por hipoxia aumenta el riesgo de CCR esporádico.

Cada uno de los subtipos histológicos comunes de CCR tiene un síndrome familiar correspondiente, y cada uno de éstos está causado por una alteración genética distinta. Todos estos síndromes son relativamente raros siendo el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) el más común²⁵. Éste se caracteriza por alteraciones en el gen VHL (cromosoma 3p) y predispone a distintos trastornos incluido el CCR de subtipo células claras.

Aunque la mayoría de los CCR son esporádicos, se ha demostrado una predisposición familiar también en estos casos. El metaanálisis de Clague ²⁶

mostró que el riesgo de CCR fue más del doble entre las personas que tenían un familiar de primer grado con diagnóstico de CCR. Parece que en estos casos pueda existir una interacción entre la exposición a factores de riesgo ambientales y la susceptibilidad genética.

En los pacientes con CCR se ha observado una longitud de telómero más corta en el ADN sanguíneo en comparación con los sujetos control, pudiendo ser modificada por el tabaquismo. Además, las mutaciones en el gen VHL en el CCR han sido vinculadas a la exposición al TCE pero este hallazgo no se ha confirmado en otros estudios ocupacionales⁵.

El rápido avance en la tecnología para el estudio del genoma completo permitirá una evaluación pormenorizada de las variaciones genéticas en un futuro próximo.

1.2.8. Otros factores

- Se ha relacionado la **diabetes mellitus** con un incremento del riesgo de CCR, sin embargo, no se ha demostrado de forma concluyente (estudios recientes no muestran significación estadística para esta asociación) pues tras ajustar por otros factores como la obesidad, la HTA y el índice de masa corporal (IMC) el riesgo en los estudios no fue significativo ^{11,27}.
- La **enfermedad quística renal** y la **enfermedad renal crónica (ERC)** se consideran factores de riesgo. La incidencia de CCR es en estos pacientes de 3 a 6 veces mayor que en la población general y la edad al diagnóstico suele ser menor¹¹. Además, el riesgo de desarrollar este tumor puede no disminuir a pesar del trasplante renal según reflejan algunos estudios²⁸.

1.3. Clasificación histopatológica:

Los CCR representan un grupo heterogéneo desde el punto de vista histopatológico y molecular, con diferentes tipos de anomalías genéticas y epigenéticas. El mayor conocimiento de su morfología, inmunohistoquímica y genómica ha ido modificando las clasificaciones hasta la última revisión en el año 2016 por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁹ (tabla 1).

Tabla 1: Clasificación histológica de tumores renales (OMS 2016)

- Carcinoma renal de células claras
- Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno
- Carcinoma papilar de células renales
- Carcinoma cromóforo de células renales
- Carcinoma de conductos colectores de Bellini
- Carcinoma medular renal
- Carcinoma de células renales con translocación de la familia MiT
- Carcinoma de células renales con deficiencia de succinato deshidrogenasa
- Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
- Carcinoma de células renales tubuloquístico
- Carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida
- Carcinoma de células renales papilar de células claras
- Carcinoma de células renales asociado a leiomiomatosis hereditaria
- Carcinoma de células renales inclasificable
- Adenoma papilar
- Oncocitoma

Los diversos subtipos histológicos se basan en rasgos descriptivos, siendo los principales: CCR de células claras (CCRcc), CCR papilar (CCRp) y CCR cromóforo (CCRcr) que comprenden el 65-70 %, 15-20 % y 5-7 % de todos los CCR, respectivamente.

1.3.1. Carcinoma de células renales tipo células claras

Es el subtipo más común, comprende el 65-70% de las neoplasias renales y se cree que tiene su origen en las células del túbulo contorneado proximal²⁹.

Macroscópicamente están bien circunscritos, sin cápsula, y presentan focos de hemorragia y necrosis; mientras que microscópicamente es característica la presencia de células eosinofílicas de paredes delgadas, con abundante acúmulo de lípidos y glucógeno; como se puede ver en la imagen (**figura 4**)³⁰.

Genéticamente existen alteraciones en la función del gen *VHL* en el cromosoma 3p25. Una copia está silenciada-mutada en el 90% de los CCRcc esporádicos, mientras que otra copia se pierde por deleciones 3p. La pérdida de los dos alelos del *VHL* permite la estabilización inapropiada de factores inducibles por hipoxia (HIF), que da como resultado la expresión de genes proangiogénicos ²⁹.

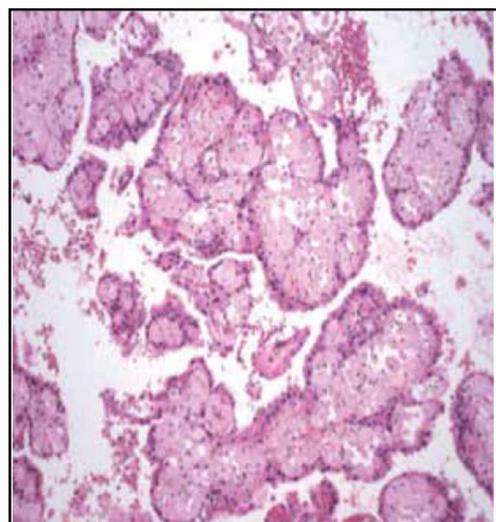


Figura 4: CCR células claras.

1.3.2. Carcinoma de células renales tipo papilar

Representan el 15-20% de todos los CCR del adulto, siendo el subtipo más frecuente en pacientes con ERC terminal. Suelen ser multifocales y están asociados a mejor pronóstico, aunque existe evidencia que sugiere que los pacientes con CCRp metastásico tienen menor supervivencia que los pacientes con CCRcc metastásicos ^{2,31}.

Macroscópicamente presentan necrosis y hemorragia. Microscópicamente se pueden dividir en dos subtipos, con las características que se muestran en las **figuras 5 y 6** ³⁰:

- CCR papilar tipo I: Más frecuente y con muy buen pronóstico. Histológicamente muestran papilas cubiertas por una sola capa y células pequeñas con citoplasma claro y núcleos redondos. Están asociados a mutaciones en los genes MET (cromosoma 7q) y PRCC (cromosoma 1q) ^{2,29}.

- CCR papilar tipo II: Muestra grandes células pseudoestratificadas, con abundante citoplasma eosinófilo y macrófagos espumosos. Tienen peor evolución clínica y están asociados a la activación de genes de la vía NRF2-ARE ^{2,29}.

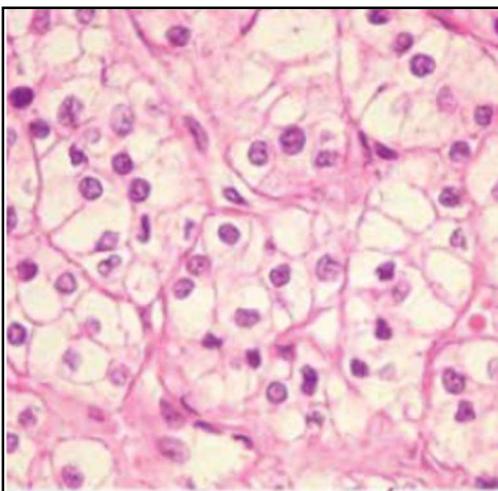


Figura 5: CCR papilar tipo 1.

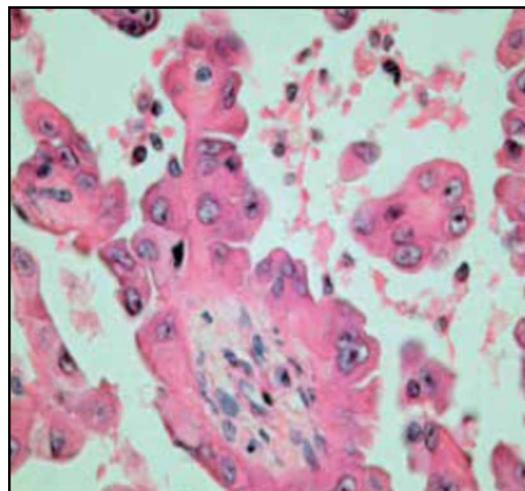


Figura 6: CCR papilar tipo 2.

En estudios de inmunohistoquímica son positivos para alfa-metilacil-CoA racemasa, citoqueratina 7 (CK7) y CD10, y negativos para anhidrasa carbónica IX (CAIX) lo que puede facilitar el diagnóstico diferencial con los CCRcc²⁹.

Genéticamente se asocian con ganancia de los cromosomas 7 y/o 17 y la pérdida del cromosoma Y ².

1.3.3. Carcinoma de células renales tipo cromóforo

Suponen el 5-7 % de los CCR y suelen tener un pronóstico favorable. El síndrome de Birt-Hogg-Dube, con mutación en el gen FLCN (cromosoma 17p) se asocia con una mayor incidencia de este subtipo histológico²⁹.

Macroscópicamente están bien delimitados, de color marrón claro y sin cápsula bien definida, mientras que microscópicamente se caracterizan por células con membranas prominentes, núcleos irregulares con halos perinucleares y citoplasma eosinófilo, como se ve en la **figura 7** de microscopía^{29,30}.

La presencia de atipia nuclear es innata en estos tumores lo que hace que no puedan ser gradados con la clasificación de Fuhrman².

Respecto a la inmunohistoquímica son positivos para KIT y CK7 y negativos para CAIX y CD10. Genéticamente muestran pérdidas de los cromosomas Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21; y *TP53* y *PTEN* están mutados con frecuencia ^{2,29}.

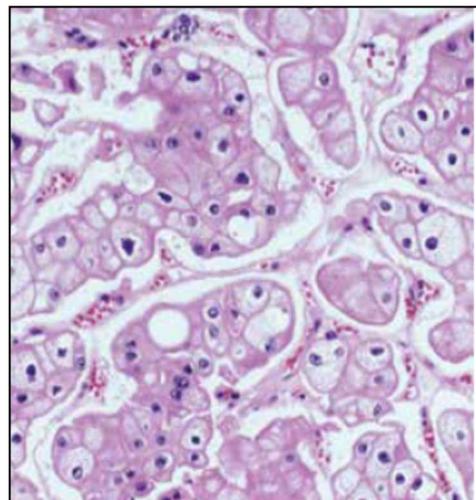


Figura 7: CCR cromóforo.

1.4. Diagnóstico:

1.4.1. Diagnóstico clínico

En la actualidad más del 50% de los casos se diagnostican de modo incidental por la realización de pruebas de imagen, siendo asintomáticos hasta estadios avanzados².

La triada clásica (*triada clásica de Guyón*) de dolor en flanco, hematuria y masa abdominal palpable es rara hoy en día, menos del 10% de pacientes la presentan y se correlaciona con tumores en estadios avanzados y con histología agresiva².

Aproximadamente un 30% de los pacientes presentan síndromes paraneoplásicos, los más frecuentes son: eritrocitosis (3-10%), hipercalcemia (20%), HTA (40%) y disfunción hepática no metastásica (3-20%). El CCR es la causa más frecuente de eritrocitosis paraneoplásica, ésta puede deberse a la producción de eritropoyetina por parte del tumor o por el tejido renal sano ante la presencia de hipoxia. La hipercalcemia puede deberse a la producción de un péptido relacionado con la hormona paratiroidea (que imita la función de ésta) y de otros factores humorales como el de activación de osteoclastos, el de necrosis tumoral y el factor de crecimiento transformante alfa³².

Además, el CCR puede producir sustancias biológicas que producen síndromes con significación clínica, por ejemplo, corticotropina (síndrome de Cushing), insulina (produciendo cuadros de hipoglucemia), gonadotropinas (produciendo ginecomastia y reducción de la libido; o hirsutismo, amenorrea y calvicie masculina), etc³².

La presencia de estos síndromes paraneoplásicos en el momento del diagnóstico no confiere por sí mismo un mal pronóstico.

1.4.2. Pruebas complementarias

1.4.2.1. Análisis de laboratorio

Las alteraciones analíticas más frecuentes son la anemia (30% de los pacientes), hematuria en el sedimento (60%) y la elevación de la velocidad de sedimentación globular hasta en un 75 % de los casos. La anemia por lo general no es secundaria a pérdida sanguínea y suele ser normocrómica como consecuencia de la enfermedad de trastorno crónico. Además de estas alteraciones de laboratorio también pueden encontrarse las relacionadas con los diversos síndromes paraneoplásicos^{2,32}.

1.4.2.2. Diagnóstico por imagen

La mayoría de los tumores renales se diagnostican incidentalmente; cualquier lesión renal sólida en ecografía o lesión que realza tras la administración de contraste en ecografía, tomografía computarizada (TC) o en resonancia magnética nuclear (RMN) tiene una alta probabilidad de ser maligna^{33,34}.

La ecografía tiene menor sensibilidad que la TC y RMN para detectar nódulos corticales, aunque es útil para establecer rápidamente la naturaleza sólida o quística de una lesión. La ecografía con contraste se ha convertido en una alternativa diagnóstica ante lesiones indeterminadas en TC, con una alta sensibilidad y especificidad².

La TC es la técnica de elección para el estudio de masas renales. El realce se determina con la comparación de las unidades Hounsfield (UH) antes y después de la administración de contraste. Se considera que una lesión capta

si aumenta al menos 15UH respecto a la fase basal^{2,35}. Además, la TC abdominal ofrece información sobre:

- La función y morfología del riñón contralateral³⁶.

- Extensión del tumor primario a nivel extrarrenal.

- Afectación venosa.

- Aumento de tamaño de ganglios linfáticos locorregionales, afectación hepática y/o de las glándulas suprarrenales.

La RMN es más cara y menos disponible, pero tiene la ventaja de no precisar contraste yodado, no emplea radiación ionizante y es excelente para detectar y definir la extensión de la trombosis tumoral. Aunque se ha considerado de elección para detectar trombosis venosa, la TC ha demostrado ser una técnica igual de efectiva³⁷.

En cuanto al **estudio de extensión** debe realizarse TC de tórax, aunque la radiografía simple es una alternativa². Dado que la mayoría de las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas en el momento del diagnóstico, no está indicado de rutina su despistaje. Podría utilizarse gammagrafía ósea y TC o RMN cerebral en el caso de síntomas o alteraciones analíticas que sugiriesen esta afectación^{2,38}.

1.5. Estadificación:

La guía clínica de la EAU de 2020² realiza las siguientes recomendaciones para una correcta estadificación:

- TC toraco-abdominal con contraste (recomendación fuerte).
- RMN para evaluar la extensión venosa (recomendación débil).
- No utilizar de forma rutinaria gammagrafía ósea y PET-TAC (recomendación débil).

Actualmente está en vigor la clasificación **Tumour Node Metastasis (TNM)** del año 2017 (8ª edición) (**Tabla 2**)³⁹, siendo la clasificación utilizada por la guía clínica de la EAU para el CCR.

Tabla 2: Clasificación TNM 8ª edición de tumores renales.

T-TUMOR PRINCIPAL

TX No se puede evaluar el tumor principal

T0 Sin evidencia de tumor primario

T1 Tumor ≤7cm limitado al riñón

- **T1a** Tumor ≤4 cm
- **T1b** Tumor >4 cm pero ≤7cm

T2 Tumor > 7cm pero ≤10 cm, limitado al riñón

- **T2a** Tumor >7 cm pero ≤ 10cm
- **T2b** Tumor >10cm, limitado al riñón

T3 El tumor se extiende por las venas principales o tejidos periféricos sin afectar a la glándula suprarrenal ni más allá de la fascia de Gerota

- **T3a** Tumor que se extiende por la vena renal o sus ramificaciones (que contienen músculo) o que invade la grasa perirrenal y/o el seno renal (peripélvico)
- **T3b** Tumor que se extiende por la vena cava inferior por debajo del diafragma

- **T3c** Tumor que se extiende a la vena cava inferior por encima del diafragma o que invade la pared de la cava

T4 Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluida la extensión contigua a la glándula suprarrenal ipsilateral)

N- GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en ganglios regionales

M- METÁSTASIS A DISTANCIA

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

1.6. Tratamiento de tumores renales:

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección para los tumores renales. A pesar de que la nefrectomía radical (NR) ha sido durante años la técnica *gold standard*, la nefrectomía parcial (NP) dado los beneficios en cuanto a preservación de nefronas se recomienda siempre que sea posible, principalmente en pacientes con ERC o con tumores renales multifocales y bilaterales².

La mayoría de los tumores cT1 pueden tratarse mediante NP con buenos resultados oncológicos, siendo el tamaño el principal determinante pues el potencial oncológico se correlaciona con el tamaño del tumor⁴⁰. Múltiples estudios retrospectivos y prospectivos^{2,41} han demostrado que la NP es una técnica segura en términos oncológicos con SCE comparable con la NR.

La guía clínica de la EAU² recomienda la nefrectomía parcial laparoscópica o abierta en los estadios cT1 y la nefrectomía radical en los cT2 no tratables con nefrectomía parcial.

- **Papel de la linfadenectomía:**

En cuanto a la realización de linfadenectomía (LDN) existe controversia. La incidencia media de metástasis ganglionares en todos los estadios es del 15-20%, siendo baja (<10%) en tumores localizados y aumentando su incidencia a partir de tumores T3a (46%) y en estadios más avanzados (60%)⁴². Por otro lado, las pruebas de imagen disponibles (TC, RMN) no son específicas para detectar afectación ganglionar, de tal modo que menos del 20% de los ganglios sospechosos de afectación metastásica (cN+) son positivos en el estudio histopatológico (pN+)⁴².

Algunos estudios retrospectivos^{42,43} sugieren beneficio en la realización de LDN en el caso de pacientes con tumor de alto riesgo de diseminación linfática. Sin embargo, en otros estudios como el de Gershman, B. et al.⁴⁴ en el que se comparó la NR con o sin LDN en pacientes con CCR no metastásico de alto riesgo, la LDN no se asoció a una disminución del riesgo de metástasis o de mortalidad cáncer específica (MCE) (ni su realización ni la extensión de la misma se asoció a mejores resultados oncológicos).

A falta de mayor evidencia científica en la actualidad las *Guidelines* de la EAU² recomiendan la realización de LDN en pacientes con datos de mal pronóstico y con sospecha clínica-radiológica de afectación ganglionar.

- **Papel de la suprarrenalectomía:**

No existe evidencia de que la suprarrenalectomía ipsilateral suponga beneficio oncológico, por lo que no debe realizarse si no se objetiva invasión macroscópica de la misma².

A pesar de que clásicamente se ha recomendado la adrenalectomía cuando las pruebas de imagen preoperatorias sugerían invasión de la misma, en tumores del polo superior y en tamaños tumorales >7 cm; el cambio de indicación se produce a partir de un estudio prospectivo no aleatorizado⁴⁵ en tumores T1-T2. En su análisis multivariable la localización del tumor no se comportó como factor predictor de afectación suprarrenal, aunque sí el tamaño. Sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia global (SG) a 5 y 10 años en los pacientes con o sin adrenalectomía asociada.

En la **tabla 3** se recogen las recomendaciones de la guía clínica de la EAU² sobre el tratamiento del CCR localizado.

Tabla 3: Recomendaciones de la <i>European Association of Urology</i>².	
	Grado recomendación
Ofrece cirugía en CCR localizado	Fuerte
Ofrece nefrectomía parcial en tumores cT1	Fuerte
Ofrece nefrectomía radical laparoscópica en tumores cT2 no tratables con nefrectomía parcial	Fuerte
No realizar adrenalectomía ipsilateral si no existe evidencia clínica de invasión de la misma	Fuerte
Ofrece LFD en pacientes con características clínicas adversas, incluyendo el tamaño tumoral	Débil

1.7. Factores pronósticos:

Los factores pronósticos del CCR pueden clasificarse en factores clínicos, histopatológicos, anatómicos y moleculares². De éstos, el estadio TNM, el subtipo histológico y el grado nuclear de Fuhrman son los más importantes y utilizados en la práctica clínica.

Los factores anatómicos están representados en la clasificación TNM, incluyendo el tamaño tumoral, la afectación venosa, la invasión de la glándula suprarrenal, la afectación de cápsula renal y la afectación adenopática³⁹.

Desde el punto de vista de los factores histopatológicos los más aceptados son:

- **Grado nuclear de Fuhrman**⁴⁶: Es la variable histológica más ampliamente usada, demostrando ser factor pronóstico independiente en estudios multivariados^{47,48}. Su papel pronóstico está claramente establecido en el CCR subtipo células claras y papilar, sin embargo en el caso del CCRcr se acordó que no debía ser gradado².

Existe literatura que confirma que la categorización del grado de Fuhrman en dos o tres grupos mantiene la capacidad predictiva sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) y SCE. Autores como Ficarra⁴⁹ agrupan los grados 1 y 2 de Fuhrman en una sola categoría manteniendo independientes el 3 y 4; otros como Zisman⁵⁰ agrupan los grados 1 y 2 en una categoría y el 3-4 en otra. En esta línea Moran et al⁵¹ en su revisión sobre 383 pacientes demostraron que la clasificación en dos o tres grados mantiene la validez y la precisión como factor pronóstico.

En el año 2012 en la Conferencia de Consenso de Uropatología se estableció el sistema ISUP (*International Society of Urological Pathology*)³⁰ como clasificación alternativa al grado de Fuhrman.

- **Subtipo histológico**: Varios estudios han observado la asociación entre el subtipo histológico y la supervivencia de los pacientes. El subtipo células claras tiene peor pronóstico con respecto a los CCR papilar y cromóforo, presentándose en el 30% de casos como avanzado (T3, T4, N+, M+) frente al 17% de los casos en CCR cr /p^{2,52,53}. Sin embargo, en el análisis multivariable de estos estudios este valor pronóstico desaparece, lo que sugiere que otros factores asociados como el estadio y el grado tienen mayor impacto en la supervivencia^{2,54}.
- **Otros factores histopatológicos**: La presencia de necrosis tumoral, invasión del sistema colector, diferenciación sarcomatoide e invasión microvascular, son también factores independientes de mal pronóstico en la enfermedad localizada².

Los factores clínicos aceptados como factores pronósticos incluyen la situación funcional (valorado con el ECOG, escala de Karnofsky o el Índice de Charlson), los síntomas relacionados con el tumor, la caquexia y la anemia².

Los factores moleculares a día de hoy carecen de papel en la práctica clínica². A pesar de no haber sido validados externamente, algunos como la CAIX, VEGF o el HIF están siendo investigados⁵⁵.

1.8. Grupos de riesgo:

No existen grupos de riesgo estandarizados que permitan modificar el seguimiento según el riesgo de recidiva.

La guía clínica de la EAU² recomienda utilizar el subtipo histológico, el estadio TNM y el grado nuclear para evaluar el perfil de riesgo, pero no establece claramente los grupos de riesgo. Estas recomendaciones se basan en la ausencia de estudios aleatorizados. Otras asociaciones científicas (**tabla 4**) como la *American Urological Association (AUA)*⁵⁶ clasifican a los pacientes en grupos de riesgo únicamente con el estadio patológico TNM, de forma muy similar a la clasificación de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*⁵⁷.

Cabe destacar el Documento de Consenso Español⁵⁸, que recomienda establecer grupos de riesgo basados en criterios patológicos (estadio pTpN y grado nuclear de Fuhrman). Aunque con avances con respecto a recomendaciones previas, la principal limitación continúa siendo el nivel de evidencia (NE), en este caso NE 5, con un grado de recomendación D.

Tabla 4: Grupos de riesgo según las principales asociaciones científicas.

Asociación científica	Grupos de Riesgo
AUA ⁵⁶ :	pT1 N0/Nx bajo riesgo, pT2 N0/Nx y pT3-4 N0/Nx y cualquier N1 como riesgo moderado a alto.
NCCN ⁵⁷ :	pT1 N0/Nx bajo riesgo pT2 N0/Nx y pT3 N0/Nx y cualquier N1 como riesgo moderado a alto.

Documento de Consenso	pT1a/b Fuhrman 1-2 bajo riesgo.
Español⁵⁸	pT1a/b Fuhrman 3-4, pT2 riesgo intermedio. pT3, pT4, N+ riesgo alto.

Diferentes grupos de trabajo han elaborado modelos pronósticos en los que se integran factores clínicos, anatómicos e histológicos, con el fin de establecer el riesgo de recidiva. Los nomogramas más relevantes se describen a continuación:

- Los primeros en desarrollar un nomograma para predecir la probabilidad de recidiva del CCR después de nefrectomía fueron Kattan et al.⁵⁹ del grupo del **Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)**. Las variables pronósticas incluidas fueron la presencia de síntomas en el momento del diagnóstico, el subtipo histológico (CCRcc, CCRp o CCRcr), el tamaño tumoral y el estadio TNM. Con una serie de 601 pacientes, el nomograma mostró un 74% de precisión. La validación externa se realizó en una serie europea^{60,61} con una precisión del 60-80%. Este nomograma fue actualizado en el año 2005 por Sorbellini et al.⁶², alcanzando un 82% de precisión en la validación externa.
- Otros grupos como el de Frank et al.⁶³ de la Clínica Mayo propusieron el modelo **SSIGN (Stage, Size, Grade, Necrosis)** mediante el cual clasifican a los pacientes en grupos de riesgo según el estadio tumoral, tamaño tumoral, grado nuclear, existencia de necrosis e invasión ganglionar. Tras ello los pacientes consiguen una puntuación que les clasifica en pacientes de bajo, intermedio o alto riesgo de recidiva.

Probablemente sea a día de hoy una de las clasificaciones más completas. Es aplicable sólo a los tumores con histología de células claras y como peculiaridad no tiene en cuenta ningún parámetro clínico e incluye la necrosis tumoral como factor pronóstico. En la validación externa su exactitud predictiva fue del 81- 88%⁶⁴.

- Del mismo modo, el nomograma **UISS (University of California Los Ángeles Integrated Staging System)** (Tabla 5) propuesto en 2001 por la Universidad de California⁶⁵ clasifica a los pacientes en grupos de riesgo integrando el estadio T, el grado nuclear y el *performance status* (ECOG), diferenciando metastásicos de no metastásicos. En el caso de CCR no metastásicos la SCE a 5 años es del 91% para bajo riesgo, 80% para riesgo intermedio y 55% para alto riesgo. Este nomograma es referido por el Documento de Consenso Español⁵⁸ como uno de los más recomendados (igualmente con un NE 5, grado de recomendación D) al igual que en la guía clínica de la EAU ².

La validación externa se realizó en un estudio multicéntrico internacional con más de 4.000 pacientes, demostrando una capacidad de predicción del 80%, lo que es significativamente superior a la de la escala TNM aisladamente⁶⁶.

Tabla 5: Nomograma UISS- University of California Los Angeles Integrated Staging System ⁶⁵.

Enfermedad localizada (cualquier T, N0M0)			
Estadio T	Grado nuclear	ECOG	Riesgo
T1	Fuhrman 1-2	0	Medio
		≥1	
T2	Cualquiera	Cualquiera	
		Cualquiera	
T3	Fuhrman 1	0	
		≥1	
	Fuhrman >1	0	
		≥1	Alto

Enfermedad metastásica (N1,N2 o M1)			
Estadio T	Grado nuclear	ECOG	Riesgo
N1 M0	Cualquiera	Cualquiera	Bajo
N2 M0/M1	Fuhrman 1	0	Bajo
		≥1	Medio
	Fuhrman 2	0	Bajo
		≥1	Medio
	Fuhrman 3	Cualquiera	
	Fuhrman 4	0	
		≥1	Alto

- **Nomograma de Karakiewicz**⁶⁷: Con una recopilación de pacientes de una base de datos europea multicéntrica, Karakiewicz et al. en el año 2007 buscaron establecer grupos de riesgo y predecir la SCE a 1, 2, 5 y 10 años. En el análisis multivariante se mostraron como factores independientes: estadio TNM, tamaño del tumor, grado de Fuhrman, tipo histológico, edad y síntomas. Todas estas variables a excepción de la edad se incluyeron en el nomograma, como se puede ver en la **figura 8** extraída del artículo original. El modelo demostró tener una alta precisión pronóstica (índice de 0,86), aunque como limitación destaca la mediana

de seguimiento de 3 años y la inclusión de pacientes con afectación ganglionar y metastásicos.

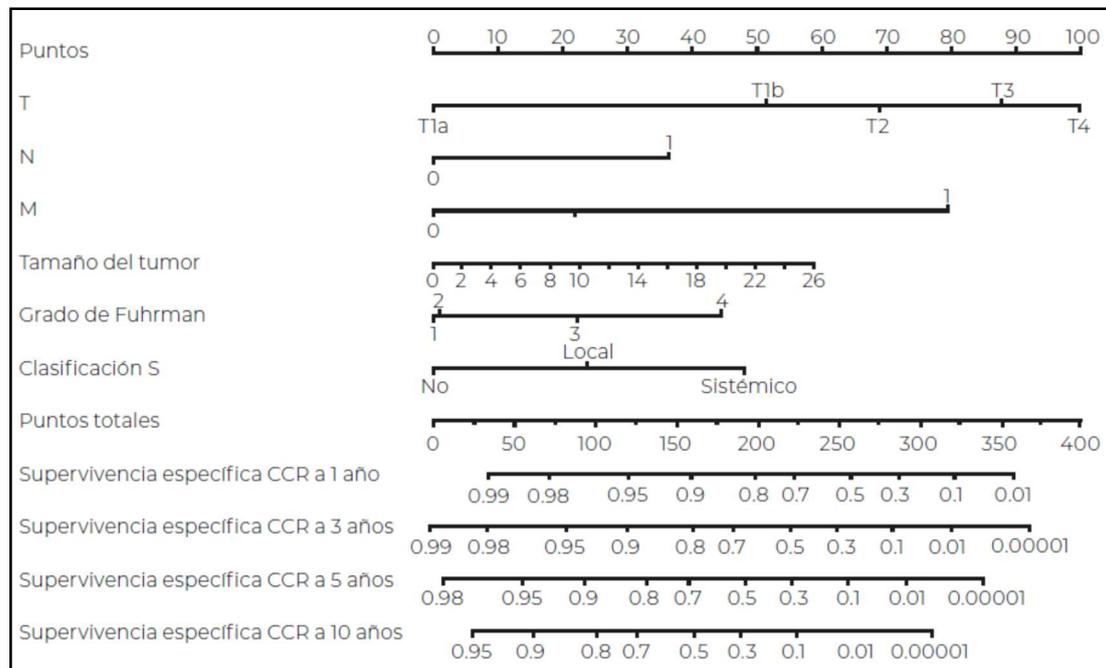


Figura 8: Nomograma de Karakiewicz⁶⁷.

Los modelos matemáticos permiten mayor precisión pronóstica que el uso aislado de variables. El modelo a usar deberá ponderarse de acuerdo con las necesidades clínicas. En este contexto, el más preciso para el CCR tipo células claras es el modelo SSIGN propuesto por el grupo de la Clínica Mayo; mientras que el modelo UISS permite la estratificación independientemente del tipo histológico^{68,69}.

A la espera de clasificaciones más completas que no sólo integren información clínica y patológica sino también genética y molecular en un futuro, queda clara la importancia de un seguimiento diferencial en los pacientes con CCR.

En la **tabla 6** se recogen de forma resumida las diferentes variables analizadas por los principales modelos.

Tabla 6: Modelos pronósticos.

	N estudio	c index	Objetivo	TNM	ECOG	Karnofsky	Síntomas	Grado Fuhrman	NT	Tamaño tumor	DS	IMV	MR
UISS	661	0,79-0,84	SCE	X	X	-	-	X	-	-	-	-	-
SSIGN	1801	0,83	SLR	X	-	-	-	X	X	X	-	-	-
Karakiewicz	2,530 + 1,422	0,86	SCE	X	-	-	X	X	-	X	-	-	-
MSKCC	601	0,70-0,83	SLR	X	-	-	X	-	-	X	-	-	-

** NT- necrosis tumoral, DS-diferenciación sarcomatoide, IMV-invasión microvascular, MR- margen de resección

1.9. Seguimiento:

El seguimiento tras la cirugía es crucial para detectar recidiva, sin embargo, no existe consenso sobre el esquema de seguimiento. A pesar de que resulta razonable adaptar el seguimiento al riesgo de recidiva, no existen estudios aleatorizados de alta evidencia científica que establezcan el tipo de prueba a realizar y la frecuencia de la revisión⁷⁰.

El diagnóstico por imagen es imprescindible en el seguimiento, principalmente la TC toraco-abdominal. La sensibilidad de la radiografía simple de tórax y de la ecografía para el diagnóstico de masas pequeñas es pobre, por lo que se recomienda el uso de TC en los grupos de intermedio y alto riesgo de recidiva^{2, 71,72}. Con el objetivo de disminuir la tasa de radiación, la RMN también puede ser utilizada ² aunque se trata de una opción con menor disponibilidad en nuestro medio.

En 2018 se publicó a nivel nacional un documento de consenso⁵⁸ basado en una revisión sistemática de la literatura y evaluación crítica por parte de un panel de expertos. Las recomendaciones de seguimiento propuestas por este grupo se exponen a continuación:

- En el grupo de bajo riesgo se recomienda control clínico (anamnesis y exploración) y analítico (hemograma y función renal) cada 6 meses durante los 2 primeros años y anualmente hasta los 5 años, así como TC toraco-abdominal anual hasta los 5 años.
- En el grupo de riesgo intermedio recomiendan control clínico y analítico cada 6 meses durante los 2 primeros años, anualmente hasta los 5 años y bienalmente hasta los 11 años. La TC toraco-abdominal deberá

realizarse anualmente hasta los 5 años y posteriormente cada 2 años hasta completar 11 años de seguimiento.

- En el grupo de alto riesgo se siguen las mismas indicaciones que en el grupo intermedio, pero manteniendo el seguimiento de forma indefinida.

Por otro lado, la guía clínica de la EAU² recomienda estratificar a los pacientes en grupos de riesgo a través de nomogramas, recomendando el uso del nomograma UISS⁶⁵.

El esquema de seguimiento propuesto por la EAU² sería el siguiente:

- Grupos de bajo riesgo: Se recomienda control con ecografía a los 6 meses de la cirugía. Posteriormente control anual con prueba de imagen (alternando ecografía abdominal con TC toraco-abdominal) durante 3 años y a partir de entonces TC toraco-abdominal bienalmente.
- Grupos de riesgo intermedio/alto: Control con TC toraco-abdominal a los 6 meses de la cirugía y posteriormente anual durante 3 años. A partir del tercer año se recomienda TC toraco-abdominal bienal.

2 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis:

El seguimiento después de la nefrectomía radical o parcial es fundamental para detectar la recidiva local, en el riñón contralateral o a distancia. No existe consenso sobre el esquema de seguimiento a realizar y los esquemas que utilizamos habitualmente tienen un bajo nivel de evidencia científica. El seguimiento intensivo con pruebas de imagen no sería necesario en los pacientes con tumores de bajo riesgo de recurrencia.

Por lo tanto, la hipótesis de investigación sería la elaboración de un esquema de seguimiento postoperatorio en los pacientes con CCR no metastásico, basado en los factores de riesgo de recurrencia. Dicho esquema nos proporcionaría una herramienta de utilidad en la práctica clínica habitual, evitando pruebas diagnósticas de imagen innecesarias en aras de mayor coste eficacia.

2.2. Objetivos:

2.2.1. Objetivo principal

Diseñar un esquema de seguimiento según el riesgo de recidiva en los pacientes con cáncer renal cT1-4 cN0-1 cM0 tratados con cirugía, basado en variables patológicas.

2.2.2. Objetivos secundarios

1. Evaluación del patrón de recidiva en estos pacientes.
2. Identificación de las variables pronósticas patológicas relacionadas con la recidiva tumoral.

3 – MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Periodo de estudio:

Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha realizado un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de tumor renal y tratados con nefrectomía radical o parcial durante el periodo de tiempo comprendido entre 1990-2010 (20 años), en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) (Madrid).

3.2. Obtención de los datos:

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para efectuar la recogida de datos. Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos creada para ello con el programa SPSS. La última actualización de los pacientes se ha realizado en octubre del año 2017.

3.3. Población del estudio:

Se identificaron 769 casos, se excluyeron los siguientes pacientes:

- 6 pacientes que fueron exitus en el postoperatorio inmediato.
- 26 con metástasis en el momento del diagnóstico.
- 18 debido a histologías en la pieza de nefrectomía muy infrecuentes.
- 21 pacientes por ser portadores de alteraciones genéticas en relación con el desarrollo de cáncer renal:
 - Von Hippel Lindau: 6
 - Cáncer papilar hereditario: 8
 - Birt-Hogg-Dube: 2
 - Poliquistosis renal del adulto hereditaria: 3
 - Asociado a traslocación: 2

- 2 pacientes por ausencia de seguimiento después de la intervención.

Por lo tanto, quedaron 696 casos con un estadio cT1-4 cN0-1 cM0 para el análisis.

3.4. Descripción de las variables estudiadas:

De cada uno de los pacientes incluidos se recogieron las siguientes variables para su estudio.

3.4.1. Variables demográficas:

- Edad en años (fecha de cirugía – fecha de nacimiento).
- Sexo (hombre/mujer).
- Peso en kg.
- Talla en metros.
- Se calculó el índice de masa corporal según la fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (metros)}^2$. El IMC se categorizó en:
 - Bajo peso: $\leq 18,49 \text{ kg/m}^2$.
 - Normal: $18,5 - 24,99 \text{ kg/m}^2$.
 - Sobrepeso: $25 - 29,99 \text{ kg/m}^2$.
 - Obesidad: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Enfermedades asociadas. Para facilitar su manejo estadístico se clasificaron según la clasificación pronóstica de Charlson⁷³ y posteriormente se calculó el índice de comorbilidad mediante la suma de la puntuación⁷⁴:
 - Infarto de miocardio – 1 punto.
 - Insuficiencia cardíaca – 1 punto.

- Enfermedad arterial periférica – 1 punto.
- Enfermedad cerebrovascular sin o con mínimas secuelas – 1 punto.
- Deterioro cognitivo – 1 punto.
- Enfermedad respiratoria crónica – 1 punto.
- Enfermedad del tejido conectivo – 1 punto.
- Úlcera gastroduodenal – 1 punto.
- Hepatopatía crónica leve – 1 punto.
- Diabetes sin complicaciones – 1 punto.
- Hemiplejia – 2 puntos.
- Insuficiencia renal crónica moderada-severa (incluyen pacientes en hemodiálisis o creatinina > 3 mg/dl) – 2 puntos.
- Diabetes con lesión de órganos diana – 2 puntos.
- Tumor o neoplasia sólida sin metástasis – 2 puntos.
- Leucemias /Linfoma – 2 puntos.
- Hepatopatía crónica moderada/severa con hipertensión portal – 3 puntos.
- Tumor o neoplasia sólida con metástasis – 6 puntos.
- VIH (no incluye portadores asintomáticos) – 6 puntos.

Según el índice de comorbilidad podemos clasificar a los pacientes en:

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos.
- Comorbilidad baja: 2 puntos.
- Comorbilidad alta: ≥ 3 puntos.

3.4.2. Variables clínicas:

- Hematuria (Si/No).
- Dolor lumbar (Si/No).
- Existencia de otros síntomas como: síndrome constitucional, fiebre, etc.
- Tipo de diagnóstico (incidental/sintomático).
- Los pacientes fueron clasificados preoperatoriamente según el sistema de clasificación de la *American Society of Anesthesiologists (ASA)* en:
 - ASA I – Paciente sano.
 - ASA II – Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
 - ASA III - Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas sistémicas, insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor, infarto de miocardio previo, etc.
 - ASA IV - Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencia cardíaca, respiratoria y renal severa (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.

- ASA V - Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera que sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

3.4.3. Características clínicas del tumor:

- Lateralidad (derecho/izquierdo/bilateral).
- Multiplicidad tumoral (único/múltiple).
- Estadificación clínica según la clasificación de la TNM de la UICC del año 2009⁷⁵.

3.4.4. Variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico:

- Fecha de cirugía.
- Tipo de nefrectomía (radical/parcial).
- Vía de acceso (abierta/laparoscópica).

3.4.5. Complicaciones postquirúrgicas:

Las complicaciones postquirúrgicas se agruparon según la clasificación de Clavien-Dindo⁷⁶:

- Grado I – Cualquier desviación del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiología intervencionista.
- Grado II – Complicación que requiere tratamiento con fármacos, transfusión hemática o nutrición parenteral.
- Grado III – Complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o intervencionismo radiológico.
- Grado IV – Complicación que requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

- Grado V – Exitus.

3.4.6. Variables anatómo-patológicas:

- Primer nivel, aquellas que están presentes en todos los pacientes:
 - Estadio patológico (TNM-UICC 2009), agrupado en:
 - pT1 pN0-x
 - pT2 pN0-x
 - pT3-4 pN0-x
 - pTx p N+
 - Grado de Fuhrman, agrupado en 2 categorías (G1-2 y G3-4).
- Segundo nivel, aquellas que solo están presentes en algunos pacientes (generalmente los más avanzados).
 - Existencia de diferenciación sarcomatoide (Si/No).
 - Existencia de necrosis tumoral (Si/No) y su extensión (aislada \leq 20%/extensa $>$ 20%).
 - Invasión microvascular (Si/No).
 - Afectación de los márgenes quirúrgicos de resección (Si/No).
 - Tipo celular.
 - Carcinoma de células claras.
 - Carcinoma papilar tipo I y II.
 - Carcinoma cromóforo.

3.4.7. Seguimiento y evolución:

El seguimiento se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones establecidas en las guías clínicas vigentes a lo largo del período que abarca el estudio.

- Existencia de recidiva (Si/No) y localización de la misma. Se considera recidiva la aparición de una recurrencia en el mismo riñón, en el riñón

contralateral, en el retroperitoneo y/o la aparición de metástasis en otros órganos. Las recidivas se han agrupado en:

- Abdomen: vísceras intraperitoneales, retroperitoneo y órganos retroperitoneales.
- Pulmón.
- Hueso.
- Cerebro.
- Fecha de la recidiva.
- Supervivencia libre de recidiva (fecha de recidiva – fecha de cirugía).
- Tipo de tratamiento en la recidiva.
- Situación en el momento de la última revisión.
 - Vivo sin enfermedad.
 - Vivo con enfermedad.
 - Muerto por cáncer renal.
 - Muerto por 2º tumor.
 - Muerto por otras causas.
- Seguimiento de la serie (fecha revisión-fecha de cirugía).
- Supervivencia global (fecha de cirugía – fecha de última revisión o fecha de exitus).

3.5. Confidencialidad de los datos:

La información recogida para el estudio se trató siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 03/2018 del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantías digitales; así como en su reglamentación anterior, el RGCRD-D 2016/679 y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la

autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

3.6. Plan de estudio:

1. Análisis descriptivo de la serie.
2. Estimación de la SLR según las variables patológicas de 1^{er} nivel (pT pN y el grado de Fuhrman).
3. Evaluación de la influencia de las variables patológicas de 1^{er} nivel en la SLR.
4. Elaboración de un diagrama de árbol según el porcentaje de recidiva con las variables patológicas de 1^{er} nivel.
5. Definición de grupos de riesgo de recidiva con las variables de 1^{er} nivel.
6. Evaluación de la influencia de las variables patológicas de 2^o nivel en la SLR en función de los grupos de riesgo previamente definidos.
7. Redefinición de los grupos de riesgo de recidiva en función de la influencia de las variables patológicas de 2^o nivel.
8. Comparación de los grupos de riesgo de recidiva de 1^{er} nivel con los grupos de riesgo de recidiva redefinidos con las variables de 2^o nivel.
9. Patrón de recurrencia en función de los grupos de riesgo redefinidos.
10. Diseño de un esquema de seguimiento según los grupos de riesgo de recidiva.

3.7. Análisis estadístico:

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, IQR) y cualitativas (frecuencias absolutas, porcentajes).

Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas el test de Anova.

El método de Kaplan-Meier se ha utilizado para evaluar la supervivencia en función de las variables clínicas o patológicas. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se ha utilizado el test de log-rank.

Para el análisis de los factores pronósticos de recidiva se realizó un análisis uni y multivariante mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (método enter).

Para la comparación de los grupos de riesgo de recidiva realizados con las variables patológicas de 1^{er} nivel, con los redefinidos según las variables patológicas de 2^o nivel, se ha utilizado una regresión logística y la realización de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), calculando el área bajo la curva. De esta forma un ABC de 0,50 equivale a una capacidad de discriminación nula, cuando llega al 0,70 la capacidad de discriminación es aceptable, si es de 0,80 se considera buena y, perfecta cuando llega a 1⁷⁷.

La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

4 – RESULTADOS

4.1. Análisis descriptivo de la serie:

Se analizaron un total de 696 pacientes válidos.

4.1.1. Variables demográficas

La mediana de edad fue de 66(IQR 55-73) años. La distribución por edad al diagnóstico se puede observar en la **tabla 7**. Los mayores de 60 años representaron el 66,4% de los pacientes.

Tabla 7: Distribución por grupos de edades			
EDAD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 50	117	16,8%	
51-60	117	16,8%	33,6%
61-70	210	30,2%	63,8%
71-80	211	30,3%	94,1%
> 80	41	5,9%	100%
Total	696	100%	

El 67,7% de los pacientes fueron varones. En cuanto al peso la mediana fue de 78(IQR 68-85) Kg., la mediana de estatura fue de 1,67(IQR 1,60-1,74) metros y la mediana del IMC fue de 27,2(IQR 25-29,8) Kg/m². El 53,6% de los pacientes tenían sobrepeso y el 23,6% eran obesos como se observa en la **tabla 8**:

Tabla 8: Distribución por peso y sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Peso		
• Bajo	3	0,4%
• Normal	156	22,4%
• Sobrepeso	373	53,6%
• Obesidad	164	23,6%
Sexo		
• Varón	471	67,7%
• Mujer	225	32,3%

4.1.2. Patologías asociadas en el momento del diagnóstico

El 89,2% (621 casos) de los pacientes presentaban alguna patología asociada en el momento del diagnóstico. El 23,4% (163 casos) habían presentado otra neoplasia previa al diagnóstico de CCR. En las mujeres la neoplasia más frecuente fue de origen mamario (8,8%) y en el varón el cáncer de próstata (10,2%).

En 314 (45,1%) pacientes el índice de comorbilidad de Charlson fue ≥ 3 . El 33% (230 pacientes) fueron clasificados como ASA III.

4.1.3. Manifestaciones clínicas

El diagnóstico se realizó de forma incidental en 462 (66,4%) pacientes. Los síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico fueron: hematuria en 168 (24%) pacientes, dolor lumbar en 160 (23%) y síndrome constitucional en 72 (10,3%) pacientes.

La evolución temporal de la sintomatología clínica (incidental – sintomático) en el momento del diagnóstico en porcentajes se puede observar en el **gráfico 1**.

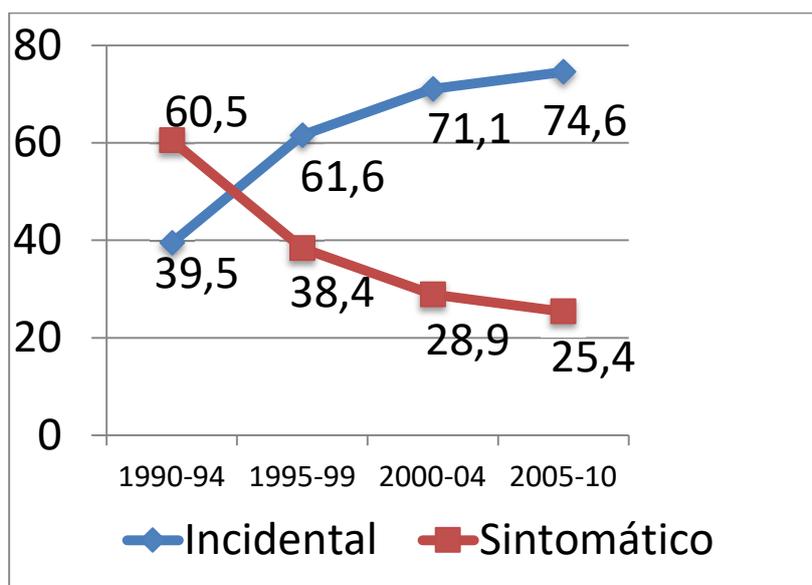


Gráfico 1: Evolución por quinquenios de la sintomatología en el momento del diagnóstico (en porcentaje).

4.1.4. Estadificación clínica

En cuanto a la localización el 50,9% (354 casos) de los tumores afectaron al riñón derecho y en 19 (2,7%) casos el tumor fue múltiple.

El 87,6% (610) de los pacientes presentaron un tumor localizado (cT1-2 cN0).

En la **tabla 9** se detalla la estadificación clínica de la serie.

Tabla 9: Estadificación clínica según TNM – 2009			
Estadio	N0	N+	Total
T1a	310(99,7%)	1(0,3%)	311
T1b	183(95,8%)	8(4,2%)	191
T2a	64(95,5%)	3(4,5%)	67
T2b	53(88,3%)	7(11,7%)	60
T3a	43(93,5%)	3(6,5%)	46
T3b	14(82,4%)	3(17,6%)	17
T3c	4(100%)	0	4
Total	671(96,4%)	25(3,6%)	696

De los 67 pacientes estadificados como cT3, 57 casos tenían trombo tumoral venoso. Dentro de éstos: 36 (63,2%) pacientes en vena renal, 13 (22,8%) casos en vena cava infrahepática, 4 (7%) casos en vena cava intrahepática y 4 (7%) en vena cava supradiafragmática o aurícula derecha.

4.1.5. Tratamiento quirúrgico realizado

En el 40,5% (282 pacientes) de los casos la vía de acceso para la cirugía fue laparoscópica. En cuanto a la técnica quirúrgica se realizó nefrectomía radical en 568 (81,6%) pacientes y nefrectomía parcial en 128 (18,4%) casos. Ver **tabla 10**.

Tabla 10: Técnica y acceso quirúrgico		
Técnica	Frecuencia	Porcentaje
Acceso:		
• Abierta	414	59,5%
• Laparoscópica	282	40,5%
Técnica quirúrgica:		
• N. Radical	568	81,6%
• N. Parcial	128	18,4%

En la **tabla 11** se relaciona el tipo de técnica y la vía de abordaje por quinquenios:

Tabla 11: Técnica quirúrgica realizada				
Quinquenio	N. Radical	N. Parcial	Abierta	Laparoscópica
90-94	81(93,1%)	6(6,9%)	87(100%)	0
95-99	113(89,7%)	13(10,3%)	126(100%)	0
00-04	166(82,6%)	35(17,4%)	159(79,1%)	42(20,9%)
05-10	207(73,7%)	74(26,3%)	41(14,6%)	240(85,4%)
Total	567(81,6%)	107(15,4%)	413(59,5%)	282(40,5%)

En los **gráficos 2 y 3** se puede comparar la técnica quirúrgica y la vía de abordaje en porcentajes según los quinquenios de la serie, respectivamente.

Como se puede observar es a partir del año 2005 cuando se invierte la vía de acceso pasando a ser a partir de esta época mayoritariamente laparoscópica.

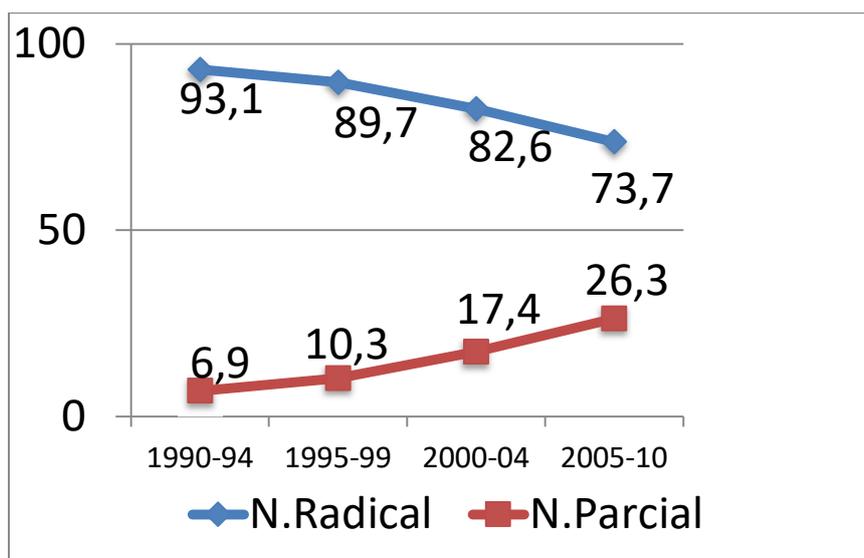


Gráfico 2: Comparación de la técnica quirúrgica en porcentajes por quinquenios de la serie.

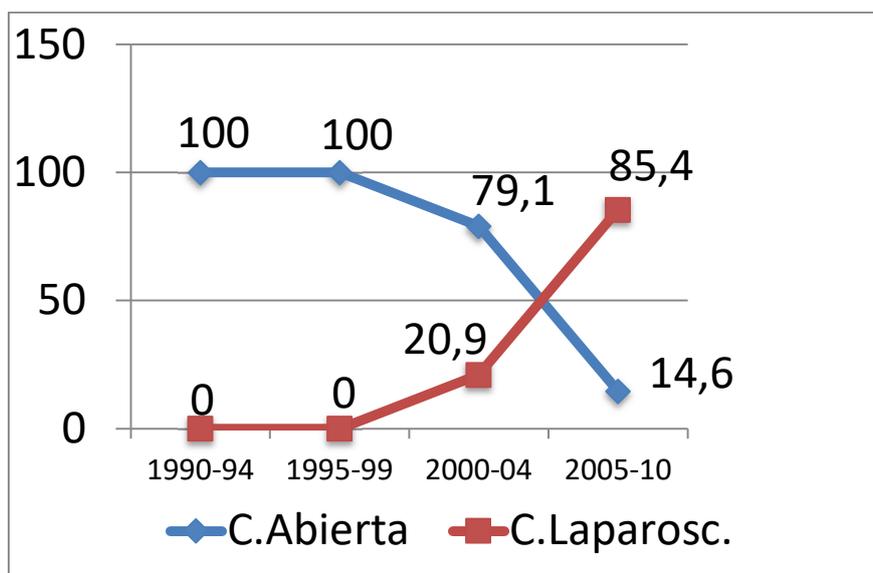


Gráfico 3: Comparación de la vía de abordaje quirúrgico por quinquenios de la serie.

4.1.6. Complicaciones postquirúrgicas

El 73,1% (509 casos) de los pacientes no presentaron complicaciones postoperatorias. Las complicaciones más frecuentes fueron Clavien-Dindo tipo II. La mortalidad postoperatoria fue del 0,9% (6 pacientes que se retiraron del estudio). El grado según la clasificación de Clavien-Dindo de los 187 (26,9%) pacientes con complicaciones se detalla en la **tabla 12**:

Tabla 12: Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo		
Clavien-Dindo	Frecuencia	Porcentaje
I	47	6,8%
II	118	17%
IIIa	1	0,1%
IIIb	15	2,2%
IVa	6	0,9%
Total	187	26,9%

4.1.7. Variables patológicas

La variedad histológica más frecuente fue el carcinoma de células claras en el 75,3% (524 casos) de los pacientes. En cuanto al grado nuclear el 46,3% (322 casos) presentaron un grado 2 de Fuhrman. Solo un 5,7% (40 casos) de los pacientes presentó DS y el 33,5% (233 casos) necrosis en la pieza, siendo extensa en el 61% (143 casos). En la **tabla 13** se detallan el resto de datos anatomopatológicos.

Tabla 13: Características anatomopatológicas		
Hallazgo	Frecuencia	Porcentaje
Histología		
• Células claras	524	75,3%
• Papilar tipo 1	62	8,9%
• Papilar tipo 2	41	5,9%
• Cromóforo	68	9,8%
Grado nuclear Fuhrman		
• Grado 1-2	354	50,9%
• Grado 3-4	342	49,1%
D. Sarcomatoide		
• Si	40	5,7%
• No	644	92,5%
• Desconocido	12	1,7%

Necrosis tumoral:		
• Si	233	33,5%
• No	452	64,9%
• Desconocido	11	1,6%
Invasión microvascular:		
• No	582	83,6%
• Si	104	14,9%
• Desconocido	10	1,4%
Márgenes de resección:		
• Negativo	669	96,1%
• Positivo	17	2,4%
• Desconocido	10	1,4%
Multifocalidad tumoral (*):		
• Si	95	16,7%

(*) – Solo en los pacientes tratados con nefrectomía radical

4.1.8. Estadificación patológica

El 75% (522 casos) de los pacientes presentaron una neoplasia clínicamente localizada a nivel renal (pT1-2 N0). En la **tabla 14** se detallan los pacientes clasificados según el estadio pT:

Tabla 14: Estadificación patológica según TNM – 2009			
Estadio	pN0	pN+	Total
pT1a	259(99,2%)	2(0,8%)	261
pT1b	150(100%)	0	150
pT2a	70(97,2%)	2(2,8%)	72
pT2b	43(100%)	0	43
pT3a	134(93,1%)	10(6,9%)	144
pT3b	13(72,2%)	5(27,8%)	18
pT3c	3(100%)	0	3
pT4	5(100%)	0	5
Total	677(97,3%)	19(2,7%)	696

La agrupación por estadio pTpN se detalla en la **tabla 15**. La mayor parte de los casos fueron tumores pT1 pN0-x en 411(59,1%) pacientes.

Tabla 15: Agrupación pTpN		
Estadio	Frecuencia	Porcentaje
pT1 pN0-x	411	59,1%
pT2 pN0-x	113	16,2%
pT3-4 pN0-x	155	22,3%
pT1-4 pN+	17	2,4%
Total	696	100%

La relación entre los grupos patológicos y las distintas variables patológicas se detalla en la **tabla 16**:

Tabla 16: Relación del estadio pT pN con otras variables patológicas					
Estadio pT	Grado 3-4	DS	NT	IMV	MR(+)
pT1pNx-0	145(35,4%)	6(1,5%)	80(19,5%)	4(1%)	13(3,2%)
pT2pNx-0	68(60,2%)	9(8,1%)	44(39,3%)	7(6,3%)	1(0,9%)
pT3-4pNx-0	113(72,9%)	21(14,2%)	93(63,7%)	81(54,7%)	3(2%)
pT1-4pN+	15(88,2%)	4(50%)	16(94,1%)	12(75%)	0

Las variables histológicas de 2º nivel aumentan en consonancia con el aumento del estadio patológico pTpN, excepto la existencia de los márgenes de resección que son más frecuentes en el estadio pT1 debido a la mayor incidencia de nefrectomías parciales. En los pacientes tratados con nefrectomía radical el porcentaje de márgenes de resección afectados fue solo del 1,1%(n=6), mientras que en los tratados con nefrectomía parcial fue del 8,6%(n=11).

4.1.9. Seguimiento y evolución

La mediana de seguimiento de la serie fue de 105 (IQR 63-148) meses. Durante el seguimiento 177(25,4%) pacientes presentaron recidiva. La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 29 (IQR 8,5-64) meses.

La recidiva fue a distancia en 111(63%) pacientes, local en 34(19%) y a distancia y local en 32(18%) pacientes. En la **tabla 17** se relaciona la técnica quirúrgica empleada y el tipo de recidiva.

Tabla 17: Localización de la recidiva según técnica quirúrgica			
Técnica	Local (*)	A distancia	Local (*)+Distancia
Nefrectomía radical (568)	17(3%)	108(19%)	30(5,3%)
Nefrectomía parcial (128)	17(13,3%)	3(2,3%)	2(1,6%)

(*) Local – recidiva en el mismo riñón, en el riñón contralateral o en la fosa renal

En los 17 pacientes con nefrectomía radical que presentaron recidiva local, ésta se distribuyó de la forma siguiente:

- Retroperitoneo – 11(64,7%).
- Riñón contralateral – 5(29,4%)
- Meso del intestino delgado – 1(5,9%)

En los 17 pacientes con nefrectomía parcial que presentaron recidiva local, ésta se distribuyó de la forma siguiente:

- Riñón contralateral – 8(47%)
- Riñón ipsilateral – 7(41,2%)
- Retroperitoneo – 2 (11,8%)

En el grupo de pacientes que presentaron recidiva ésta fue múltiple en 135(76,3%) casos y afectó a varios órganos en 91(51,4%) pacientes. Las localizaciones más frecuentes de recidiva fueron: pulmonar en 112 (63,2%),

abdominal en 110 (62,1%) pacientes, ósea en 45 (25,4%) y cerebral en 20 (11,2%) pacientes.

El tratamiento de las recidivas se realizó en función del estado general del paciente y de los fármacos disponibles en cada momento. En la **tabla 18** se resume el tratamiento administrado.

Tabla 18: Tratamiento de la recidiva		
Tipo de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía	43	24,3%
Inmunoterapia	19	10,7%
Inhibidores angiogénesis	31	17,5%
No tratamiento	68	38,4%
Cirugía + inhibidores	14	7,9%
Cirugía + inmunoterapia	2	1,1%

Al final del seguimiento 303 (43,5%) pacientes habían fallecido y 393(56,5%) estaban vivos. La situación de los pacientes al final del estudio se describe en la **tabla 19**:

Tabla 19: Situación al final del seguimiento		
Situación	Frecuencia	Porcentaje
Vivo sin enfermedad	376	54%
Vivo con enfermedad	17	2,4%
Muerto por cáncer renal	129	18,5%
Muerto por 2º tumor	63	9,1%
Muerto por otras causas	111	15,9%
Total	696	100%

4.2. Estimación de la SLR según el estadio patológico y el grado de Fuhrman:

Observamos que la recidiva tumoral aumentó de forma significativa con el estadio y con el grado de Fuhrman ($p=0,0001$), como se observa en la **tabla 20** y en los **gráficos 4 y 5**.

Como se puede observar en la curva de supervivencia, la SLR disminuyó con el estadio patológico de tal forma que recidivaron el 88,2% de los pacientes con tumores pT1-4 pN+ mientras que solo el 11,7% de los pacientes pT1 pNx-0 lo hicieron. Del mismo modo, recidivaron el 39,5% de los pacientes con grado de Fuhrman 3-4 frente al 11,9% de los casos con Fuhrman 1-2 ($p= 0,0001$).

Tabla 20: Recidiva según estadio patológico y grado de Fuhrman					
	pT1pNx-0	pT2pNx-0	pT3-4pNx-0	pT1-4pN+	P
Recidiva	48(11,7%)	34(30,1%)	80(51,6%)	15(88,2%)	0,0001
	Grado 1-2		Grado 3-4		P
Recidiva	42(11,9%)		135(39,5%)		0,0001

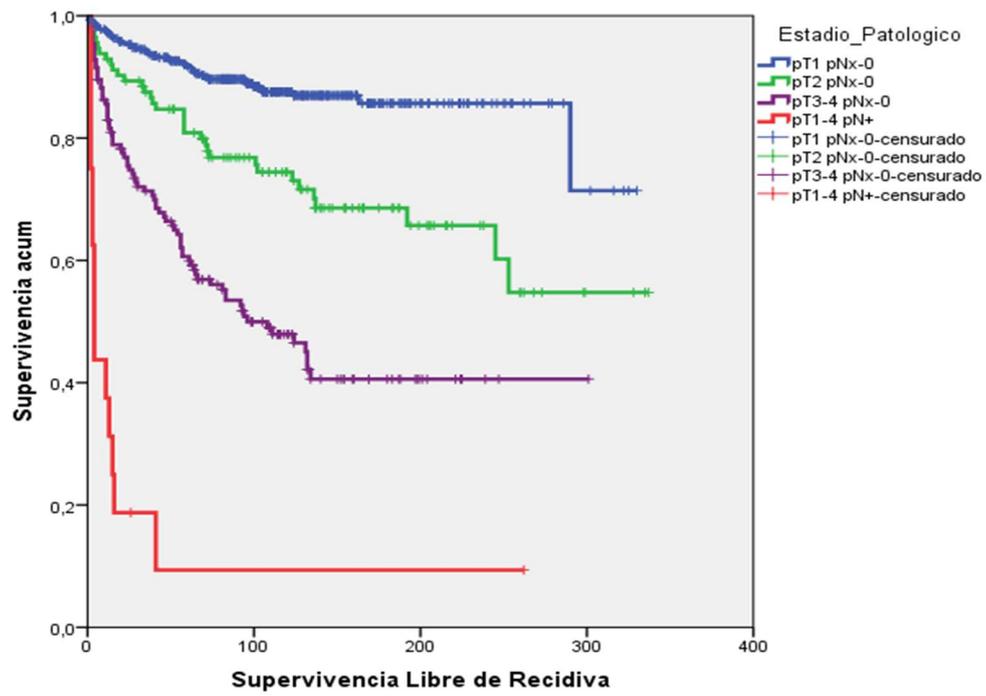


Gráfico 4: Estimación de la SLR en función del estadio patológico pTpN.

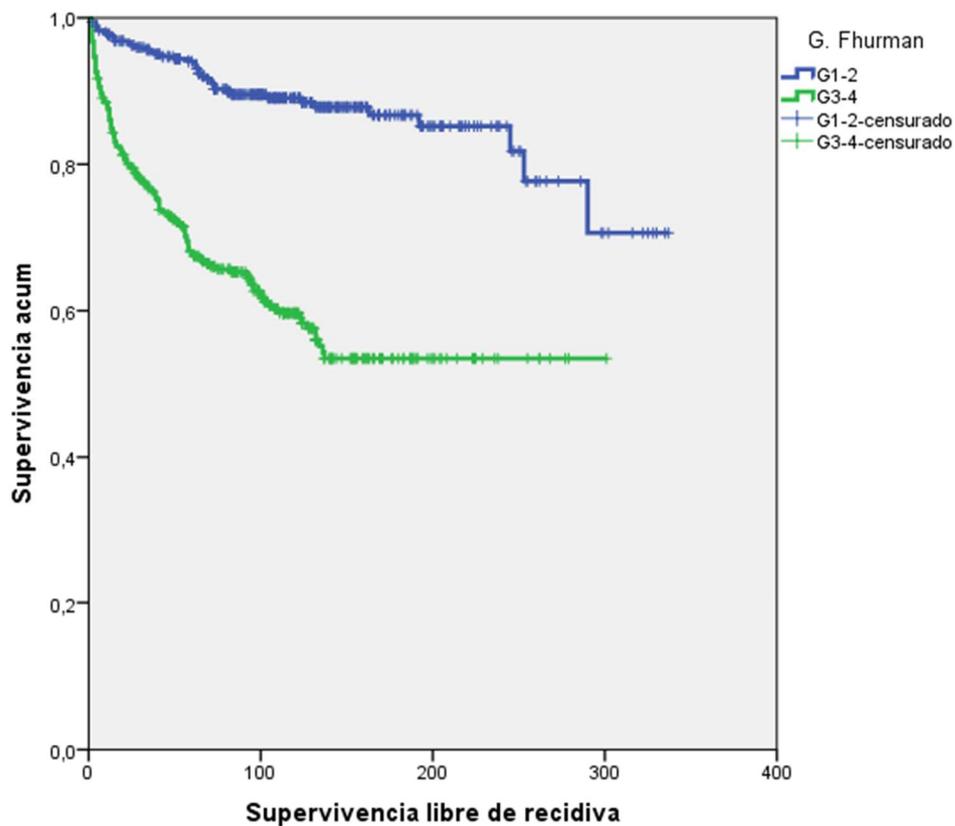


Gráfico 5: Estimación de la SLR en función de los grados de Fuhrman.

4.3. Evaluación de la influencia de las variables patológicas de 1^{er} nivel en la SLR:

Para evaluar cuál de las dos variables (estadio patológico o grado de Fuhrman) presentaba mayor peso en la SLR se realizó un análisis multivariante (regresión de Cox) con ambas variables. El grado de Fuhrman mostró un HR mayor que el estadio patológico pTpN, como se puede observar en la **tabla 21**.

Tabla 21: Análisis multivariante sobre la influencia de las variables patológicas de 1^o nivel en la SLR

Variable	HR	IC95%	P
Grado de Fuhrman	2,75	1,91-3,98	0,0001
Estadio pTpN	2,19	1,85-2,60	0,0001

El porcentaje de recidivas entre ambas variables se puede observar en la **tabla 22**.

Tabla 22: Recidiva según estadio patológico y grado de Fuhrman

	Total serie		Fuhrman 1-2		Fuhrman 3-4		P
	N	%Rec.	N	%Rec.	N	%Rec.	
pT1pNx-0	411	11,7%	265	8,3%	146	17,9%	0,004
pT2pNx-0	113	30,1%	45	11,1%	68	42,6%	0,0001
pT3-4pNx-0	155	51,6%	42	31%	113	59,3%	0,002
pT1-4pN+	17	88,2%	2	100%	15	86,7%	0,58

4.4. Elaboración de un diagrama de árbol según el porcentaje de recidiva combinando ambas variables de 1^{er} nivel:

Dado que el grado nuclear presentó mayor HR se inició la estadificación según esta variable (**gráfico 6**).

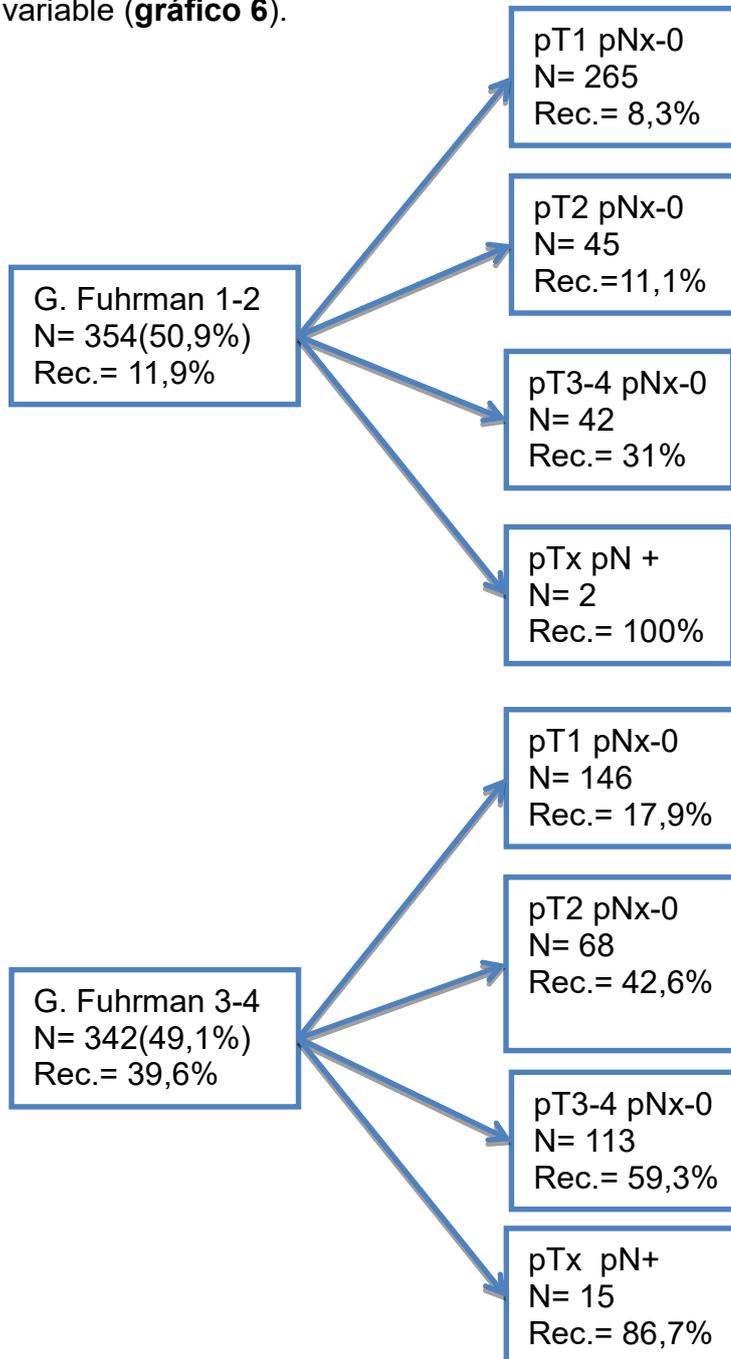


Gráfico 6: Diagrama de árbol según recidiva.

4.5. Definición de los Grupos de Riesgo de Recidiva:

De forma empírica se definieron 3 grupos de riesgo de recidiva en función del porcentaje de recidiva observado:

- Grupo de Riesgo Bajo (GRB) – recidiva menor del 25%.
- Grupo de Riesgo Intermedio (GRI) – recidiva entre el 26% y el 50%.
- Grupo de Riesgo Alto (GRA) – recidiva superior al 50%.

Los grupos de riesgo de recidiva quedarían de la siguiente forma:

- Grupo de Riesgo Bajo, formado por 456 (65,5%) pacientes:
 - pT1pNx-0 G1-4, riesgo de recidiva entre 8,3 y 17,9% y,
 - pT2pNx-0 G1-2, riesgo de recidiva del 11,1%.
- Grupo de Riesgo Intermedio, formado por 110 (15,8%) pacientes:
 - pT2pNx-0 G3-4, riesgo de recidiva 42,6% y,
 - pT3-4pNx-0 G1-2, riesgo de recidiva 31%.
- Grupo de Riesgo Alto, formado por 130 (18,7%) pacientes:
 - pT3-4pNx-0 G3-4, riesgo de recidiva de 59,3% y,
 - pT1-4pN+, riesgo de recidiva de 86,7%.

De una forma gráfica (**gráfico 7**) los grupos de riesgo quedarían de la siguiente forma:

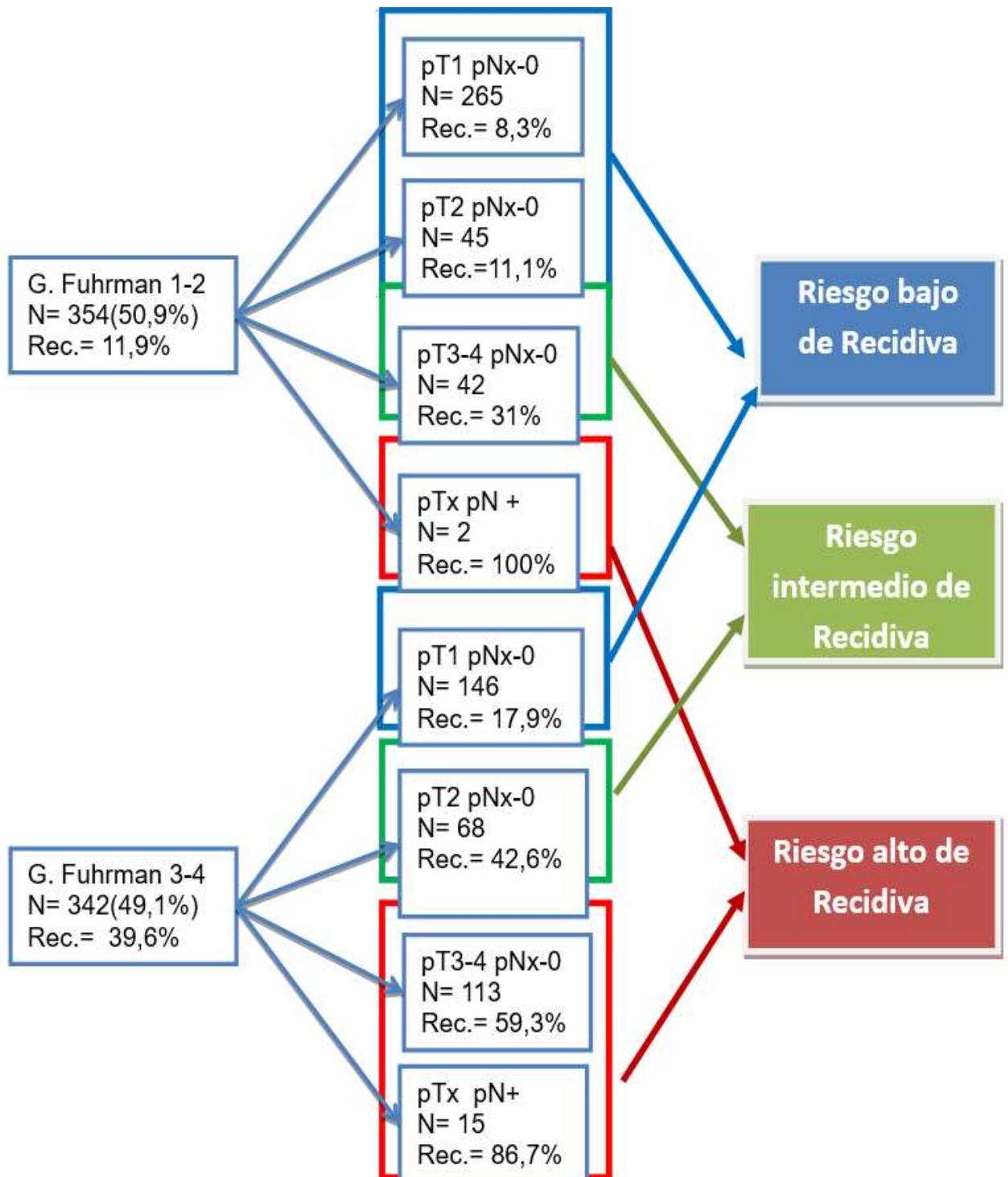


Gráfico 7: Grupos de riesgo de recidiva.

En el **gráfico 8** se pueden observar las diferencias en la estimación de la SLR entre los grupos de riesgo ($p=0,0001$).

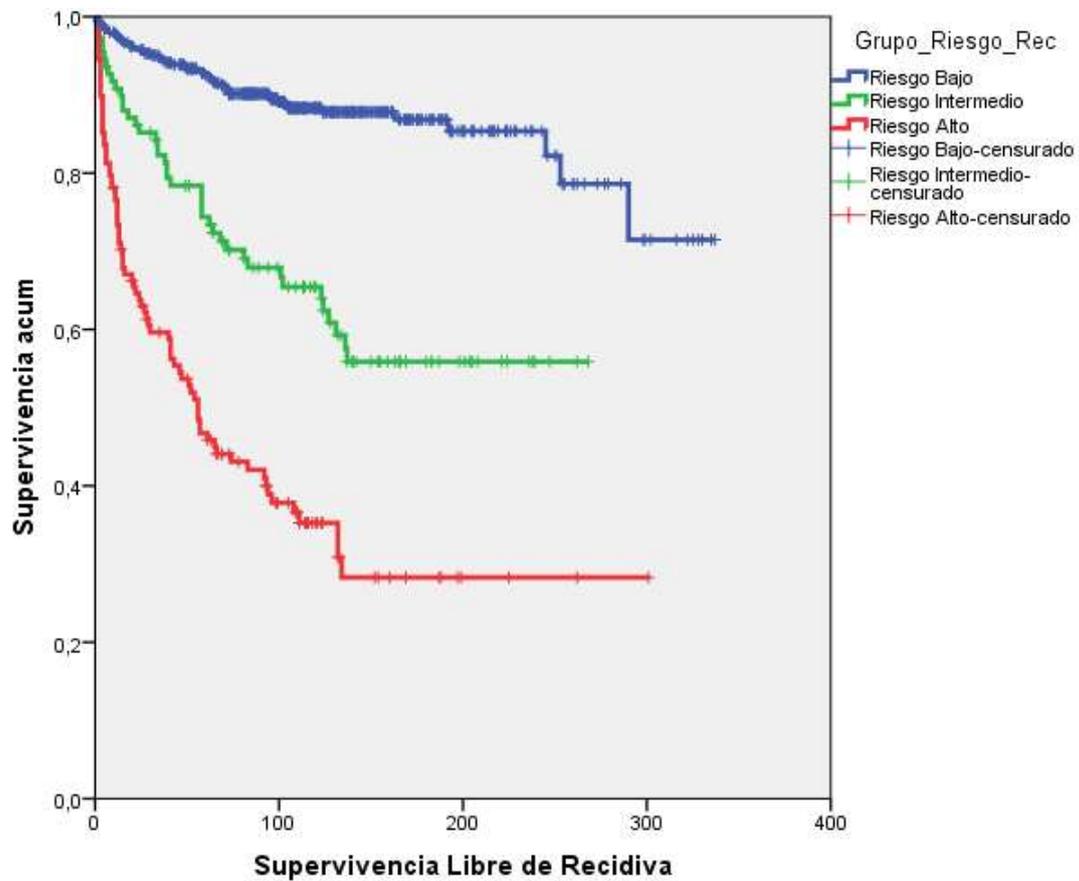


Gráfico 8: SLR en función de los grupos de riesgo de recidiva.

4.6. Factores pronósticos de recurrencia de 2º nivel en función de los Grupos de Riesgo de Recidiva:

Existen otras variables patológicas que influyen en la recidiva, pero que se encuentran en un porcentaje pequeño de los pacientes y que se relacionan directamente con los grupos de riesgo definidos, como se puede observar en la **tabla 23**.

Tabla 23: Relación entre Grupos de Riesgo y resto de variables patológicas				
Variable	GRB	GRI	GRA	Total
Histología:				
• CCRcc	331(72,6%)	85(77,3%)	109(83,8%)	525(75,4%)
• CCRp	76(16,7%)	17(15,5%)	10(7,7%)	103(14,8%)
• CCRcr	49(10,7%)	8(7,3%)	11(8,5%)	68(9,8%)
Necrosis tumoral:				
• Si	86(18,9%)	49(44,5%)	98(75,4%)	233(33,5%)
• No	369(80,9%)	54(49,1%)	29(22,3%)	452(64,9%)
• Desconocido	1(0,2%)	7(6,4%)	3(2,3%)	11(1,6%)
D. Sarcomatoide:				
• Si	6(1,3%)	9(8,2%)	25(19,2%)	40(5,7%)
• No	447(98%)	95(86,4%)	102(78,5%)	644(92,5%)
• Desconocido	3(0,7%)	6(5,5%)	3(2,3%)	12(1,7%)
Inv. Microvascular:				
• Si	5(1,1%)	20(18,2%)	79(60,8%)	104(14,9%)
• No	450(98,7%)	84(76,4%)	48(36,9%)	582(83,6%)
• Desconocido	1(0,2%)	6(5,5%)	3(2,3%)	10(1,4%)
Margen de resección:				
• Negativo	439(96,3%)	103(93,6%)	127(97,7%)	669(96,1%)
• Positivo	14(3,1%)	1(0,9%)	2(1,5%)	17(2,4%)
• Desconocido	3(0,7%)	6(5,5%)	1(0,6%)	10(1,4%)

En las nefrectomías radicales el porcentaje de márgenes de resección afecto fue del 1,1% (6/568), mientras que en las nefrectomías parciales fue del 8,6% (11/128).

Para evaluar su relación con la recidiva se ha realizado en cada grupo de riesgo previamente definido, un análisis univariante y multivariante para identificar las variables predictoras independientes de recidiva.

4.6.1. En el Grupo de Riesgo Bajo de recidiva:

En el análisis univariante la necrosis tumoral, la diferenciación sarcomatoide y la afectación del margen quirúrgico de resección presentaron una relación significativa ($p=0,001$) con la recidiva, como se observa en la **tabla 24**.

Tabla 24: Análisis univariante para la SLR en GRB			
Variable	HR	IC95%	P
Histología:			0,52
• CCRcc	Referencia		
• CCRp	1,14	0,55-2,37	0,71
• CCRcr	0,54	0,17-1,74	0,30
Necrosis Tumoral:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	6,55	3,78-11,34	
D. Sarcomatoide:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	15,22	6,00-38,60	
Inv. Microvascular:			0,58
• No	Referencia		
• Si	1,75	0,24-12,72	
Margen de resección:			0,0001
• Negativo	Referencia		
• Positivo	12,31	6,10-24,88	

En el análisis multivariante se incluyeron las variables estadísticamente significativas del análisis univariante, como se observa en la **tabla 25**.

Tabla 25: Análisis multivariante para la SLR en GRB			
Variable	HR	IC95%	P
Necrosis Tumoral:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	4,84	2,72-8,62	
D. Sarcomatoide:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	13,06	5,01-34,05	
Margen de resección:			0,0001
• Negativo	Referencia		
• Positivo	7,99	3,81-16,78	

Las tres variables se comportaron como variables predictoras independientes de recidiva en este grupo.

Al estratificar los pacientes del GRB según las variables patológicas obtenidas del análisis multivariante, observamos (**tabla 26**) que:

- La necrosis tumoral aumenta la recidiva al 33,7%.
- La diferenciación sarcomatoide aumenta la recidiva al 83,3%.
- El margen de resección afecto aumenta la recidiva al 71,4%.

Tabla 26: GRB- Relación entre las variables patológicas y la recidiva		
Variable	Recidiva Si	Recidiva No
Necrosis Tumoral:		
• No	24(6,5%)	345(93,5%)
• Si	29(33,7%)	57(66,3%)
D. Sarcomatoide:		
• No	48(10,7%)	399(89,3%)
• Si	5(83,3%)	1(16,7%)
Margen de resección:		
• Negativo	43(9,8%)	396(90,2%)
• Positivo	10(71,4%)	4(28,6%)

Por lo tanto, en los pacientes del GRB cuando en el informe patológico se informe de:

- Necrosis tumoral, se deberá incluir en el Grupo de Riesgo Intermedio.
- Diferenciación sarcomatoide y/o margen de resección afecto, se deberá incluir en el Grupo de Riesgo Alto.

4.6.2. En el Grupo de Riesgo Intermedio de recidiva:

En el análisis univariante la necrosis tumoral y la diferenciación sarcomatoide presentaron una relación significativa ($p=0,0001$) con la recidiva, como se observa en la **tabla 27**.

Tabla 27: Análisis univariante para la SLR en GRI			
Variable	HR	IC95%	P
Histología:			0,34
• CCRcc	Referencia		
• CCRp	0,46	0,16-1,29	0,14
• CCRcr	0,000	0,00-5,574	0,97
Necrosis Tumoral:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	7,64	3,56-17,38	
D. Sarcomatoide:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	5,15	2,24-11,82	
Inv. Microvascular:			0,17
• No	Referencia		
• Si	1,64	0,81-3,29	
Margen de resección:			0,30
• Negativo	Referencia		
• Positivo	2,88	0,39-21,16	

En el análisis multivariante (**tabla 28**) se incluyeron las variables estadísticamente relacionadas con la SLR en el univariante.

Tabla 28: Análisis multivariante para la SLR en GRI			
Variable	HR	IC95%	P
Necrosis Tumoral:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	6,72	2,89-15,60	
D. Sarcomatoide:			0,052
• No	Referencia		
• Si	2,32	0,99-5,40	

Solamente la necrosis tumoral se comportó como variable predictora independiente de recidiva ($p=0,0001$). La diferenciación sarcomatoide presentó una importante tendencia a la significación ($p=0,052$).

Al estratificar los pacientes del GRI según las variables patológicas obtenidas del análisis multivariante, observamos (**tabla 29**) que:

- La necrosis tumoral aumenta la recidiva al 65%.
- La diferenciación sarcomatoide aumenta la recidiva al 77,8%.

Tabla 29: GRI- Relación entre las variables patológicas y la recidiva		
Variable	Recidiva Si	Recidiva No
Necrosis Tumoral:		
• No	7(13%)	47(87%)
• Si	32(65%)	17(34,7%)
D. Sarcomatoide:		
• No	32(33,7%)	63(66,3%)
• Si	7(77,8%)	2(22,2%)

Por lo tanto, en los pacientes del GRI cuando en el informe patológico se informe de necrosis tumoral o diferenciación sarcomatoide se deberán incluir en el Grupo de Riesgo Alto.

4.6.3. En el Grupo de Riesgo Alto de recidiva:

En el análisis univariante la necrosis tumoral y la invasión microvascular presentaron una relación significativa ($p=0,0001$) con la recidiva, así como la diferenciación sarcomatoide ($p=0,002$) como se observa en la **tabla 30**.

Tabla 30: Análisis univariante para la SLR en GRA			
Variable	HR	IC95%	P
Histología:			0,55
• CCRcc	Referencia		
• CCRp	0,65	0,26-1,62	0,36
• CCRcr	0,77	0,35-1,67	0,50
Necrosis Tumoral:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	4,76	2,17-10,41	
D. Sarcomatoide:			0,002
• No	Referencia		
• Si	2,18	1,32-3,60	
Inv. Microvascular:			0,0001
• No	Referencia		
• Si	2,62	1,56-4,41	
Margen de resección:			0,47
• Negativo	Referencia		
• Positivo	0,49	0,07-3,51	

En el análisis multivariante se incluyeron las variables con relación con la SLR estadísticamente significativas en el univariante (**tabla 31**).

Tabla 31: Análisis multivariante para la SLR en GRA			
Variable	HR	IC95%	P
Necrosis Tumoral:			0,001
• No	Referencia		
• Si	3,75	1,69-8,31	
D. Sarcomatoide:			0,04
• No	Referencia		
• Si	1,69	1,01-2,82	
Inv. Microvascular:			0,016
• No	Referencia		
• Si	1,93	1,13-3,29	

En el análisis multivariante las 3 variables se comportaron como variables predictoras independientes de recidiva.

Al estratificar los pacientes del Grupo de Riesgo Alto de recidiva según las variables patológicas obtenidas del análisis multivariante, observamos (**tabla 32**) que:

- La necrosis tumoral aumenta la recidiva al 73,5%.
- La diferenciación sarcomatoide aumenta la recidiva al 84%.
- La invasión microvascular aumenta la recidiva al 75,9%.

Tabla 32: GRA-Relación entre las variables patológicas y la recidiva		
Variable	Recidiva Si	Recidiva No
Necrosis Tumoral:		
• No	8(27,6%)	21(72,4%)
• Si	72(73,5%)	26(26,5%)
D. Sarcomatoide:		
• No	59(57,8%)	43(42,2%)
• Si	21(84%)	4(16%)
Inv. Microvascular:		
• No	20(41,7%)	28(58,3%)
• Si	60(75,9%)	19(24,1%)

4.7. Redefinición de los Grupos de Riesgo de Recidiva en función de las variables patológicas de 2º nivel:

Al aplicar los incrementos de recidiva de los factores de riesgo independientes: necrosis tumoral, diferenciación sarcomatoide, invasión microvascular y márgenes quirúrgicos afectos, tenemos que redefinir los GRR de la siguiente forma:

- En el Grupo de Riesgo Bajo:
 - Los pacientes con necrosis tumoral se deben clasificar como GRI.
 - Los pacientes con diferenciación sarcomatoide y/o invasión de los márgenes quirúrgicos se clasificarán como GRA.
- En el Grupo de Riesgo Intermedio:
 - Los pacientes con necrosis tumoral y/o diferenciación sarcomatoide se clasificarán como GRA.

La comparación entre los Grupos de Riesgo de Recidiva (GRR) y los Grupos de Riesgo de Recidiva Redefinidos (GRR+) se puede observar en la **tabla 33**.

Tabla 33: Comparación de los GRR con los GRR+		
	GRR	GRR+
Riesgo Bajo	pT1 pNx-0 G1-4 pT2 pNx-0 G1-2	pT1pNx-0 G1-4 pT2pNx-0 G1-2 Sin NT, DS y/o MR(+)
Riesgo Intermedio	pT2 pNx-0 G3-4 pT3-4 pNx-0 G1-2	pT2pNx-0 G3-4 pT3-4pNx-0 G1-2 Riesgo Bajo + NT
Riesgo Alto	pT3-4 pNx-0 G3-4 pT1-4 pN+	pT3-4pNx-0 G3-4 pT1-4 pN+ Riesgo Bajo + DS y/o MR(+) Riesgo Intermedio + NT y/o DS

De los 456 pacientes del GRB, 77 se reconvirtieron a GRI y 20 a GRA. De los 110 pacientes del GRI, 49 se reconvirtieron a riesgo alto. La distribución de los pacientes en los Grupos de Riesgo de Recidiva re-definidos queda de la siguiente forma:

- Grupo de Riesgo Bajo (GRB+): 359 (51,6%) pacientes.
- Grupo de Riesgo Intermedio (GRI+): 138 (19,8%) pacientes.
- Grupo de Riesgo Alto (GRA+): 199 (28,6%) pacientes.

En el **gráfico 9** se pueden observar las diferencias en la SLR según los GRR+.

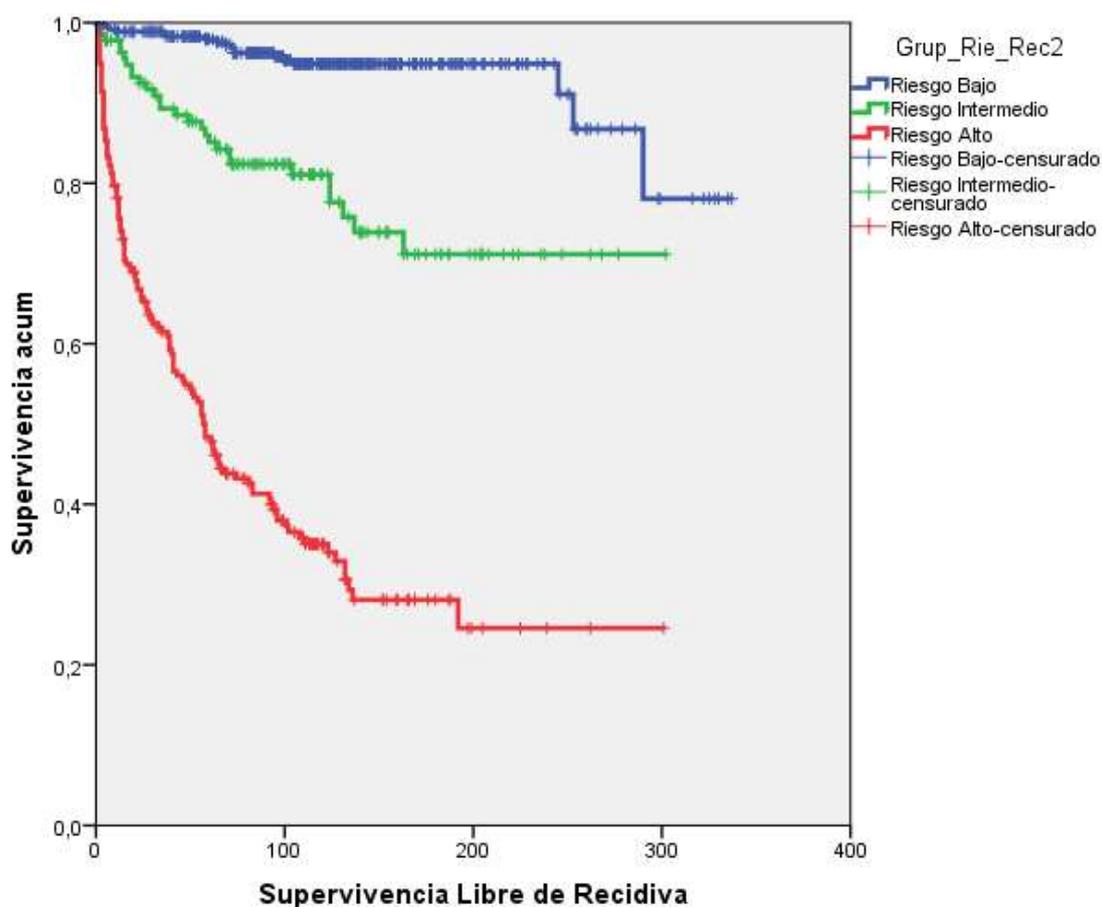


Gráfico 9: Curva de Kaplan Meier según GRR+.

Las diferencias en la SLR por años entre ambas clasificaciones por grupos de riesgo de recidiva se detallan en la **tabla 34**.

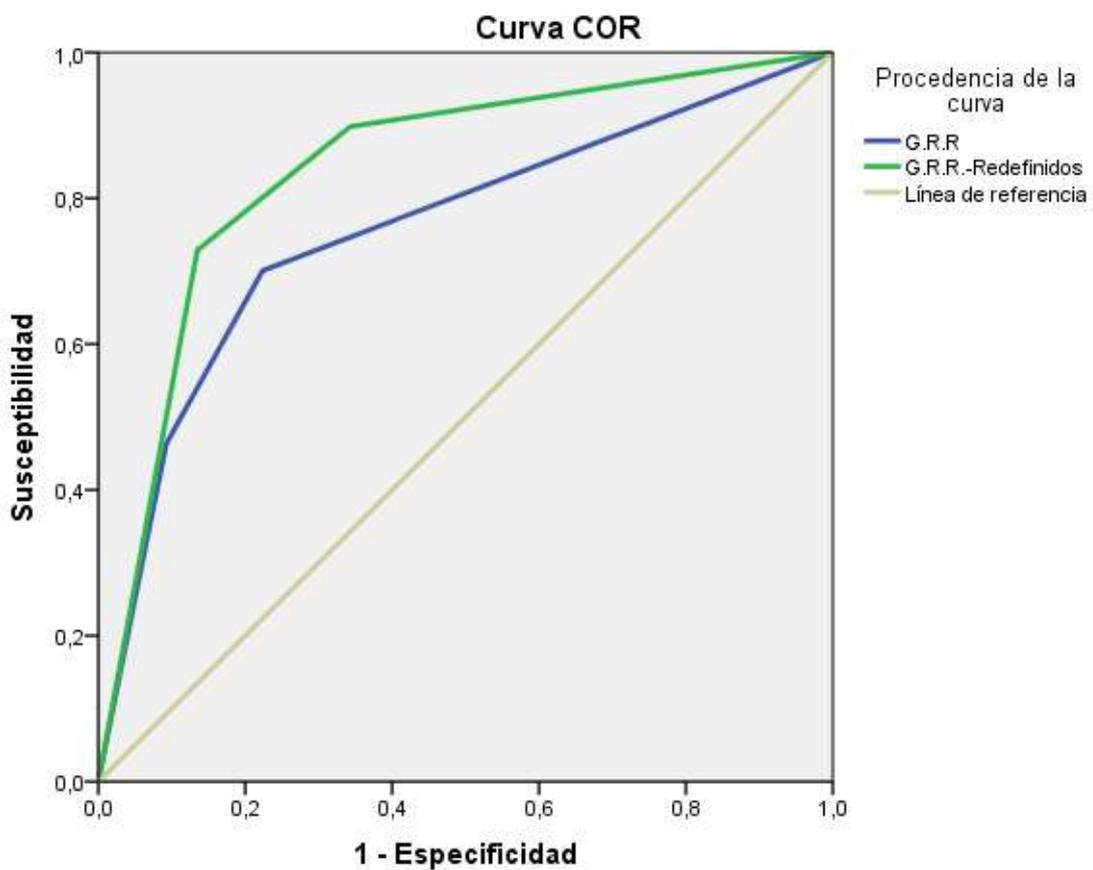
Años	G.R.B	G.R.B+	G.R.I	G.R.I+	G.R.A	G.R.A+
1	97,6%	98,9%	90,8%	97,8%	76,5%	78,2%
3	94,8%	98,3%	82,3%	85,9%	59,6%	61,5%
5	92,6%	97,9%	74,4%	85,1%	46,7%	48,3%
8	89,5%	95,8%	67,9%	82,4%	37,8%	38%
10	88,3%	94,9%	65,4%	81,1%	35,3%	35%
15	86,8%	94,9%	55,9%	71,1%	----	28,1%

Podemos observar que los GRB+ y GRI+ han mejorado la SLR, mientras que el GRA+ no la ha empeorado.

Si realizamos un análisis multivariante (regresión de Cox) incluyendo ambos sistemas de grupos de recidiva como variables, observamos (**tabla 35**) que el sistema de Grupos de Riesgo de Recidiva Redefinido es el único que se comporta como factor predictor independiente de recidiva.

	HR	IC 95%	P
Grupos de Riesgo de Recidiva:			0,17
• Bajo	Referencia		
• Intermedio	0,64	0,40-1,02	0,06
• Alto	0,74	0,46-1,18	0,21
Grupos de Riesgo Redefinidos:			0,0001
• Bajo	Referencia		
• Intermedio	5,65	3,04-10,50	0,0001
• Alto	28,39	15,17-53,12	0,0001

Si realizamos una regresión logística con la variable “recidiva” = No/Si como variable dependiente y las dos clasificaciones de grupos de riesgo como variables independientes y construimos dos curvas ROC, observamos que el GRR+ (ABC= 0,84 IC95% 0,81-0,88, $p=0,0001$) predice mejor la probabilidad de que el paciente tenga una recidiva con respecto al GRR (ABC= 0,76 IC95% 0,71-0,80, $p=0,0001$), como se observa en el **gráfico 10**.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 10: Curva ROC de ambos grupos de recidiva.

4.8. Patrón de recurrencia en función de los Grupos de Riesgo de Recidiva Redefinidos:

El patrón de recurrencia según los Grupos de Riesgo de Recidiva se puede observar en la **tabla 36**.

Tabla 36: Patrón de recurrencia según Grupos de Riesgo				
	GRB+(359)	GRI+ (138)	GRA+(199)	P
Recidivas	18(10,2%)	30(16,9%)	129(72,9%)	0,0001
Recidiva única	9(50%)	9(30%)	24(18,6%)	0,009
Órgano único	13(72,2%)	19(65,5%)	53(41,1%)	0,006
Cerebro	0	2(6,7%)	7(5,4%)	0,56
Abdomen	15(83,3%)	18(60%)	77(59,7%)	0,15
Hueso	1(5,6%)	5(16,7%)	39(30,2%)	0,39
Pulmón	5(27,8%)	13(43,3%)	94(72,9%)	0,0001

El número de recidivas aumenta según el grupo de riesgo ($p=0,0001$), la recidiva única ($p=0,009$) y en órgano único ($p=0,006$) disminuye cuando aumenta el grupo riesgo de recidiva. No se encontraron diferencias significativas en las recidivas a nivel cerebral, abdominal ni óseas entre los distintos grupos. En cambio, la recurrencia en pulmón fue aumentando ($p=0,0001$) con el grupo de riesgo, como se puede observar en la **tabla 36**.

Los mismos resultados de una forma más visual se muestran en la **figura 9**.

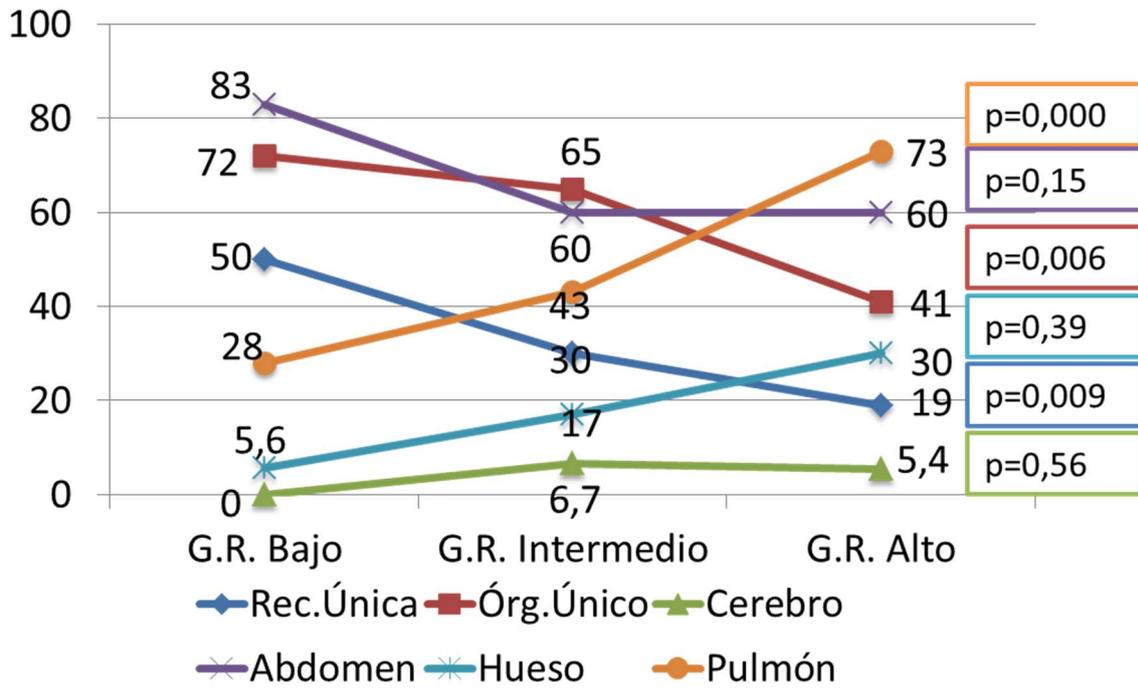


Figura 9: Patrón de recurrencia según los Grupos de Riesgo de Recidiva (en porcentajes).

4.9. Diseño de un esquema de seguimiento por Grupos de Riesgo:

Para poder definir un esquema de seguimiento es necesario conocer la frecuencia en el tiempo con que recidivaron cada uno de los grupos de riesgo (tabla 37).

Tabla 37: Porcentaje de recurrencia por GRR+ cada 6 meses						
Meses	GRB+		GRI+		GRA+	
	% Rec.	% Acum.	% Rec.	% Acum.	% Rec.	% Acum.
6	0,8	0,8	2,2	2,2	14,7	14,7
12	0,3	1,1	0	2,2	7,1	21,8
18	0	1,1	3,1	5,3	8,8	30,6
24	0	1,1	2,2	7,5	2,6	33,2
30	0	1,1	0,8	8,3	4,3	37,5
36	0,3	1,4	3,2	10,7	1	38,5
42	0	1,4	0,8	11,5	4,9	43,4
48	0	1,4	0	11,5	1,7	45,1
54	0	1,4	0,8	12,3	2,2	47,3
60	0,7	2,1	2,6	14,9	4,4	51,7
66	0	2,1	0,9	15,8	3,9	55,6
72	1,3	3,4	1,8	17,6	0,6	56,2
78	0,4	3,8	0	17,6	0,6	56,8
84	0	3,8	0	17,6	1,9	58,7
90	0	3,8	0	17,6	0	58,7
96	0,4	4,2	0	17,6	3,3	62
102	0,5	4,7	0	17,6	1,5	63,5
108	0,4	5,1	1,3	18,9	0,7	64,2
114	0	5,1	0	18,9	0,8	65
120	0	5,1	0	18,9	0	65
126	0	5,1	3,5	22,4	2,1	67,1
132	0	5,1	0	24,2	2,3	69,4
138	0	5,1	2,1	26,1	2,5	71,9

La última recidiva en el GRB+ se produjo a los 290 meses desde el tratamiento quirúrgico, en el GRI+ a los 163 meses y en el GRA+ a los 192 meses.

En la **tabla 38** podemos observar que en el GRB+ durante los 10 primeros años de seguimiento la media anual de recidiva es muy baja y similar (0,1%-0,6%). En el GRI+ es más alta en el primer trienio (3,6%) y más baja desde el 4º al 10º año (0,8%); y en el GRA+ es muy alta en el primer trienio (7,7%) y más baja desde el 4º al 10º año (2,6%-2,7%).

Tabla 38: Porcentaje y media anual de recidiva			
% Recidiva	GRB+	GRI+	GRA+
1-3 años	1,4%	10,7%	38,5%
Media anual 1-3 años	0,1%	3,6%	7,7%
4-5 años	0,7%	4,2%	13,2%
Media anual 4-5 años	0,1%	0,8%	2,6%
6-10 años	3%	4%	13,3%
Media anual 6-10 años	0,6%	0,8%	2,7%

Conociendo los patrones de recidiva (localización y tiempo hasta la recidiva) de los distintos grupos de riesgo, el esquema de seguimiento propuesto después de la primera revisión postoperatoria quedaría de la siguiente forma:

- Grupo de Riesgo Bajo:
 - Anual durante 3 años, posteriormente cada 2 años hasta el 10º año.
- Grupo de Riesgo Intermedio:
 - Semestral los 3 primeros años.
 - Anual del 4º al 10º año.
- Grupo de Riesgo Alto:
 - Cuatrimestral los 3 primeros años.
 - Semestral del 4º al 10 año.

De forma esquemática se refleja en la **tabla 39**:

Tabla 39: Esquema de seguimiento por Grupos de Riesgo de Recidiva		
Grupo de Riesgo	1 – 3 años	4 – 10 años
Bajo	Anual	Bienal
Intermedio	Semestral	Anual
Alto	Cuatrimestral	Semestral

4.9.1. Pruebas a realizar durante el seguimiento

Como se puede observar en la **tabla 40**, las recidivas más frecuentes en todos los grupos fueron a nivel abdominal y pulmonar, por lo tanto:

- La TC toraco-abdominal con contraste será la prueba de imagen de elección.
- Especialmente en los pacientes del GRA+ se utilizará ventana ósea para detectar las metástasis óseas asintomáticas.
- En los pacientes del GRA+ ante la sospecha de síntomas neurológicos del sistema nervioso central (SNC) se realizará TC/RMN cerebral.

Tabla 40: Recidivas anuales según órgano afectado y Grupo de Riesgo de Recidiva en los primeros 10 años de seguimiento

Recidivas x año	Grupo de Riesgo de Recidiva Bajo				Grupo de Riesgo de Recidiva Intermedio				Grupo de riesgo de Recidiva Alto			
	Abdomen	Hueso	Pulmón	Cerebro	Abdomen	Hueso	Pulmón	Cerebro	Abdomen	Hueso	Pulmón	Cerebro
1°	3	0	1	0	1	1	2	0	35	17	40	4
2°	0	0	0	0	2	1	4	1	8	3	12	1
3°	1	0	0	0	1	1	1	0	5	3	5	0
4°	1	0	1	0	0	0	0	1	9	6	8	0
5°	0	0	0	0	2	0	2	0	5	2	10	1
6°	2	0	1	0	2	0	1	0	5	0	4	0
7°	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3	0
8°	0	1	1	0	0	0	0	0	4	2	2	1
9°	2	0	0	0	1	0	0	0	3	2	2	0
10°	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	11	1	4	0	9	3	10	2	76	35	86	7

5 – DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de CCR se diagnostican en estadios localizados, sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes sometidos a nefrectomía desarrollarán metástasis durante el seguimiento². El seguimiento después de la cirugía es crucial para detectar la recidiva local, en el riñón contralateral o a distancia.

El control después de la nefrectomía continúa siendo controvertido al no existir consenso sobre el esquema de seguimiento a realizar. El seguimiento intensivo con pruebas de imagen no sería necesario en los pacientes con tumores de bajo riesgo de recurrencia.

Este trabajo aporta un esquema de seguimiento basado en los patrones de recurrencia de los pacientes según el grupo de riesgo.

5.1. Factores predictivos de recurrencia:

Existen múltiples publicaciones donde se describen los factores pronósticos patológicos en los CCR; el estadio TNM y el grado nuclear son factores de riesgo conocidos, sin embargo, otros factores influyen de forma significativa en la evolución de los CCR.

El **subtipo histológico** en nuestro estudio no ha demostrado ser un factor independiente de recidiva en ningún grupo de riesgo. Sin embargo, en algunos estudios^{53,59} sí se muestra como factor predictivo de MCE, hecho probablemente relacionado con la asociación del tipo histológico con otras variables como el estadio TNM².

El **estadio patológico pTpN** es recogido en la mayoría de los estudios como factor predictor de recurrencia. Tanto el tamaño tumoral como su extensión local, ganglionar, vascular, y/o metastásica (TNM) son factores de implicación

pronóstica. A medida que aumenta el estadio T disminuye la supervivencia, existiendo concordancia entre nuestros resultados y los descritos en la literatura. Algunos estudios describen unas tasas de SCE a 5 años del 95% para tumores estadio I, 74% en estadio II, 67% en III y 30% en estadio IV^{2,78}. La incidencia de enfermedad metastásica aumenta en relación al tamaño tumoral, siendo en tumores pT1 del 0-7 %, en pT2 del 5,3-26,5 %, y en tumores T3 del 26-53 %, según Skolarikos et al.⁷⁹.

El **grado nuclear** propuesto en 1982 por Fuhrman⁴⁶ es el factor pronóstico histológico más ampliamente usado, demostrando ser factor pronóstico independiente en estudios multivariados^{47,48}. En nuestra serie el 50,9% de los casos eran Fuhrman 1-2. Algunos estudios⁸⁰ estiman una SCE a 5 años cercana al 70-90% en el caso del grado 1-2, 50-60% en grado 3 y 30% en grado 4. En nuestro análisis multivariable el grado de Fuhrman demostró ser el factor pronóstico de mayor peso, en relación con el estadio. Igualmente, en el modelo SSIGN⁶³ el grado nuclear también se comportó como factor de recidiva ($p < 0,001$). Por otro lado, comprobamos que al incluir en los GRR definidos según el grado de Fuhrman y el estadio pTpN otras variables patológicas, aumentaba la capacidad de discriminación del modelo del 76% al 84%.

En cuanto a la **necrosis tumoral**, existe controversia de su papel como factor pronóstico^{81,82}. Únicamente el 33,5% de los casos de nuestra serie presentaban NT, existiendo en la literatura porcentajes de afectación muy dispares⁸³. El porcentaje de casos con NT aumentó en nuestra serie a medida

que lo hacía el grupo de riesgo, de tal modo que el 75,4% de los pacientes del GRA presentaron NT en la muestra frente al 18,9% del GRB.

Algunos metaanálisis como el de Zhang et al.⁸² concluyen que la NT está asociada con menor SCE, menor SG y menor SLR. A pesar de que la mayor parte de los estudios revisados fueron retrospectivos cabe destacar su gran tamaño muestral (14.084 pacientes).

En la misma línea, Lee et al.⁸³ analizan de forma retrospectiva a 485 pacientes de los cuales el 27% presentaron NT en la pieza. Los pacientes con NT presentaron con más frecuencia enfermedad metastásica, mayor estadio pT y mayor grado nuclear (todos con $p=0,001$). La SCE desciende por tanto en aquellos pacientes con NT⁸⁴, pasando en algunos casos del 75% de SCE a 5 años a 36% en casos con NT. En nuestros tres grupos, la presencia de NT se asoció a un aumento significativo del riesgo de recidiva, mostrándose como factor pronóstico independiente. Nomogramas actuales como el de Leibovich⁸⁵ también reflejan esta asociación (HR=1,93, 1,63–2,29 $p<0,01$).

Con respecto a la **diferenciación sarcomatoide** hay estudios que reflejan la importancia no solo de su presencia sino de la extensión de la misma. En nuestro caso la gran mayoría de los pacientes (92,5%) no presentaron DS, siendo el porcentaje similar al descrito en la literatura^{86,87}. La presencia de DS aumentó el riesgo de recidiva en todos los grupos, comportándose como variable predictora independiente en GRA y GRB. En la misma línea se encuentra el metaanálisis publicado por Zhang L. et al.⁸⁷ en el que la DS se asoció a mayor tasa de recidiva, con tasas de supervivencia (SCE, SG y SLR) desfavorables (todas $p < 0,001$).

Series recientes como la analizada por Leibovich⁸⁵ comparten los mismos resultados aumentando por dos el riesgo de recidiva en CCRcc (HR=2,15 1,54–3,01 p<0,01).

Por tanto, podemos concluir que la presencia de DS en la pieza se asocia con una disminución de la supervivencia, con supervivencias del 15% a 5 años en algunas series^{88, 89}.

La **invasión microvascular (IMV)** también es recogida por diversos estudios como factor pronóstico independiente. La mayor parte de nuestros casos no presentaron IMV (83,6%), siendo muy amplio el intervalo de afectación descrito en la literatura⁹⁰. En nuestro estudio la IMV se mostró como factor pronóstico independiente únicamente en el GRA, posiblemente por el bajo número de casos afectos en el GRI (9 casos) y GRB (6 casos). Dall'Oglio et al.⁹¹ en un análisis multivariante reflejaron que la presencia de este factor aumentó el riesgo de recidiva (87 vs 32%), con un descenso en la SCE de 91% a 39%.

Bergio et al.⁹² realizaron un estudio retrospectivo con 221 pacientes con una mediana de seguimiento de 40 meses. En su caso el 18% de los pacientes presentaron IMV, cifra ligeramente superior a la nuestra (14,9%). A pesar de que en su análisis univariable la presencia de IMV presentó una fuerte correlación con tumores sintomáticos (OR 3,56; p=0,0003), tamaño tumoral (OR 12,08; p <0,0001), grado nuclear (OR 6,99; p <0,0001), estadio patológico (OR 35,8; p <0,0001), desarrollo de metástasis (OR 4,16; p 0,0001) y muerte por CCR (OR 4,7; p= 0,0004); en el análisis multivariable la IMV no se comportó como variable predictora independiente de metástasis (HR 0,45; p=0,11) ni de MCE (HR 0,93; p= 0,91).

En la misma línea Bedke J et al.⁹³ en su estudio retrospectivo de 747 pacientes identifica la IMV como factor pronóstico independiente de recidiva en el análisis multivariable (HR 2,09; p= 0,001). Del total de la serie, 676 (92%) pacientes no presentaron DS, cifras muy similares a las nuestras. Con respecto a la anatomía patológica el 88,7% de los casos eran CCR tipo células claras, porcentaje mínimamente superior a nuestra serie. En este caso la IMV estuvo presente en 201 (26,9%) pacientes y se asoció a estadios más avanzados, mayor grado y presencia de patrón sarcomatoide (todos con p< 0,001).

Por otro lado, cabe destacar el papel de los **márgenes de resección afectos (MR+)** como factor de riesgo de recidiva. La principal tasa de MR+ la encontramos en el GRB, hecho probablemente relacionado con el tipo de técnica quirúrgica (conservadora de nefronas); de tal modo que al realizarse en este grupo mayor porcentaje de nefrectomía parcial frente a radical puede justificar estas cifras. En nuestra serie únicamente 17 (2,4%) casos presentaron MR+, distribuyéndose la mayoría en el GRB (14 casos). Estas cifras son inferiores a las encontradas en otras series⁹⁴ (**Tabla 41**). En nuestra serie el MR+ se comportó como factor pronóstico independiente de recidiva en el GRB aumentando la recidiva al 71,4%; sin embargo, existen resultados dispares sobre el papel del MR+ en la recurrencia. Existe literatura⁹⁵ que identifica la presencia de márgenes afectos como factor pronóstico independiente de recidiva, siendo esta recidiva local y sin presentar influencia sobre la mortalidad.

Shah et al.⁹⁴ en una revisión retrospectiva multiinstitucional de 1.240 pacientes intervenidos con NP encontraron un 7,8% de MR+, asociándose este factor a

mayor riesgo de recidiva (HR 2,08 IC 95% 1,09-3,97, $p < 0,03$). Sin embargo, al estratificar el análisis con otros factores (estadio pT y Fuhrman) el MR+ se asoció a mayor riesgo de recurrencia únicamente en los casos de alto riesgo (pT2-3a o Fuhrman grados 3-4) (HR 7,48 IC 95% 2,75-20,34, $p < 0,001$), pero no en el resto (HR 0,62 IC 95% 0,08-4,75, $p = 0,647$). Por tanto, continúa existiendo controversia sobre el valor real de este factor en la recidiva.

Tabla 41: Margen de resección quirúrgico afecto			
	N estudio	Subtipo	% Margen afecto
Kang et al. ⁹⁶	1.831	p T1	1,7%
Shah et al. ⁹⁴	1.240	pT3a	7,8%
Nuestro estudio	696	p T1-T4	2,4%

Algunos modelos predictivos como el de MSKCC⁵⁹, Karakiewicz⁶⁷ y Sorbellini⁶² incluyen la **presentación clínica** como variable independiente de recurrencia. En el caso del modelo de Karakiewicz⁶⁷ el 54% de los pacientes presentaban sintomatología (65,5% síntomas locales y 19,1% clínica sistémica) asociándose ésta a mayor MCE. En el caso de los pacientes analizados por Kattan et al.⁵⁹ en el grupo de pacientes sin recidiva el 33% presentaron clínica en el momento del diagnóstico frente al 59% del grupo con recidiva. De tal modo que podemos observar como la presencia de síntomas tanto locales como sistémicos era mayor entre los pacientes que recidivaban. En nuestra serie el diagnóstico fue incidental en el 66,4% de los casos, encontrándose los pacientes asintomáticos.

5.2. Patrones de recurrencia:

5.2.1. Tiempo hasta la recidiva, localización de recidiva y supervivencia libre de recurrencia

En nuestra serie con una mediana de seguimiento de 8 años (105 meses) comprobamos que según aumentaba el grupo de riesgo aumentaba el porcentaje de recidivas, así como las recidivas óseas y pulmonares. En cambio, disminuía la recidiva única, en órgano único y las recidivas abdominales.

La **mediana de seguimiento** de nuestro estudio es superior a la descrita en otras series. En el estudio de Adamy⁹⁷ la mediana de seguimiento fue de 49 meses, de 36 meses en el estudio de Rodríguez-Covarrubias⁹⁸ y de 5 años en el estudio de Dabestani⁹⁹. Una de las series más recientes publicadas y de mayor tiempo de seguimiento es la de Leibovich⁸⁵, con una mediana de seguimiento de 10 años sobre un total de 3.633 pacientes.

Recidivaron el 25,4% de los pacientes (con una mediana de tiempo hasta la recidiva de 29 meses), resultados comparables a los descritos en la literatura y publicados en otras series; así en la serie de Rodríguez-Covarrubias⁹⁸ la recidiva ocurrió en el 25,5% de los casos, con una mediana de tiempo hasta la recurrencia de 17 (IQR 1-129) meses. En la serie de Adamy et al.⁹⁷ la tasa de recidiva fue menor, recidivaron el 10,8% de los pacientes, con una mediana de 49 meses hasta la recurrencia. Otros autores como Leibovich⁸⁵ documentan recurrencias mayores, del 31,6% en el caso de carcinoma de células claras siendo su mediana de seguimiento de 9,9 años (IQR 6,6-14,1); en otras histologías las recurrencias fueron menores, del 10,5% en CCR tipo papilar y 15,7% en CCR tipo cromóforo.

- **Tiempo hasta la recidiva**

El riesgo de recidiva es mayor durante los primeros años tras la nefrectomía. La mayor parte de las recidivas se documentan en los primeros 5 años de seguimiento, siendo un porcentaje de casos mínimo (<10%) el que recidiva después de dicho período^{85,100}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la recidiva varía según el grupo de riesgo del paciente. En nuestra serie solo el 5,2% de los pacientes recidivaron a partir de los 5 años, siendo aquellos del GRA y GRI los que presentaron mayores tasas de recidiva.

Autores como Adamy et al.⁹⁷ con una serie de 2.368 pacientes, observaron que los pacientes con recurrencias tardías (aquellas que ocurren después de 5 años tras la cirugía) presentaban menor sintomatología al diagnóstico, tenían tumores de menor tamaño y menor estadio pT; sin embargo, en el análisis multivariable estas variables no alcanzaron significación estadística en relación con la recidiva precoz o tardía.

En la misma línea cabe destacar la relación entre los grupos de riesgo y las recurrencias; así Lam et al.¹⁰¹ siguiendo la clasificación de la Universidad de California (UISS) recogen recurrencias precoces en los pacientes de alto riesgo, con medianas hasta la recidiva de 9,5 (21,9 ± 26,2) meses frente a 28,9 (26,5 ± 17,1) meses en los pacientes de bajo riesgo ($p < 0,0001$). Estos datos podrían justificar un seguimiento más intensivo en pacientes de alto riesgo durante los primeros años frente a aquellos de riesgo bajo e intermedio.

- **Localización de la recidiva**

En cuanto a la localización de la recurrencia, en nuestro estudio predominó la recidiva a distancia en el 62,7% de los pacientes. La localización de recidiva más frecuente descrita en la literatura es la pulmonar (50-60%)^{97,102} ocurriendo la mayor parte de las recidivas en los primeros tres años¹⁰². Le siguen en orden de frecuencia la ósea (9-15%), hepática (5-11%) y cerebral (7%), entre otras^{97,99,102}. Los datos de nuestra serie coinciden con la literatura, con un 63,2% de metástasis pulmonares, 25,4% óseas y 11,2% cerebrales.

Cada localización tiene un tiempo hasta la recidiva variable y generalmente disminuye a medida que aumenta el estadio patológico¹⁰¹. De tal forma que la mediana hasta el desarrollo de metástasis pulmonares descrita por autores como Levy D et al.¹⁰³ es de 53 (rango: 30-67) meses para tumores pT1 frente a 31 (rango: 4-67) meses en tumores pT2; lo cual nos permite adecuar el seguimiento al riesgo del paciente.

En nuestra serie observamos que las metástasis pulmonares fueron más frecuentes en el GRA (72,9% vs 27% en GRB). Sin embargo, existen otras series¹⁰² en las que se relaciona la recidiva pulmonar con los grupos de bajo riesgo (incidencia de metástasis pulmonar del 75%, 77,4% y 45,2% para riesgos bajo, intermedio y alto, respectivamente) y la recidiva abdominal con los grupos de alto riesgo (37,5%, 58,1% y 67,7% para bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente).

También Lam et al.¹⁰¹ relacionan la presencia de enfermedad localmente avanzada y la afectación ganglionar local con el riesgo de recidiva a nivel abdominal (76,5% vs 58,8% de recidiva pulmonar, $p < 0,005$). En esta serie¹⁰¹ la recidiva abdominal fue la predominante en el grupo de alto riesgo.

En cuanto a las metástasis solitarias en la literatura¹⁰¹ predominan en los grupos de bajo riesgo, lo que concuerda con los datos de nuestra serie (GRB-50%, GRA-18,65%, $p=0,009$). En la misma línea, en el grupo de Eggener¹⁰² la incidencia de metástasis solitarias pulmonares fue de 46%, 45% y 16%, para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. En nuestro estudio las metástasis únicas solo ocurrieron en el 23,7% de los casos. Otras series como la de Lam¹⁰¹ recogen tasas mayores; en su caso la metástasis solitaria fue la forma más frecuente de recidiva tanto en los pacientes de bajo riesgo (87,5%, en su mayoría pulmonares), riesgo intermedio (40,5%), como en los de alto riesgo (74,2%).

- **Supervivencia libre de recidiva**

La SLR a 5 años en nuestro estudio fue del 97,9% en GRB, 85,1% en GRI y 48,3% en GRA. Existen múltiples estudios retrospectivos en los que se examina la tasa de recurrencia tras cirugía, con SLR a 5 años entre el 41,9% y 98%^{97,101,105}.

Podemos destacar la serie de la Cleveland Clinic¹⁰⁴ con 1.541 pacientes con CCR estadio cT1a-T1b, con SLR del 97% a 5 años. En otras series como la de Leibovich⁸⁵ teniendo en cuenta únicamente la histología de CCRcc la SLR fue del 75%, 67% y 60% a 5, 10 y 15 años, respectivamente, sin establecer grupos de riesgo entre los pacientes.

Estos datos son comparables a los publicados por Klatte et al.¹⁰⁵ con SLR del 93% a 5 años para tumores T1, y Adamy⁹⁷ con SLR del 88% a 5 años en tumores T1a-T4. En la misma línea está la serie publicada por Lam¹⁰¹ con SLR

a 5 años del 90,4% en el grupo de bajo riesgo, 61,8% en riesgo intermedio y 41,9% en los pacientes de alto riesgo (siguiendo la estadificación de UISS).

Si comparamos nuestros grupos de riesgo con los propuestos por el modelo UISS⁶⁵ podemos ver como la SLR a 5 años fue menor en el modelo de la UCLA, con SLR en el grupo de bajo riesgo de 91 ± 3 frente al 97,7% de nuestro modelo y 37 ± 5 frente a 48% en el alto riesgo.

En la **tabla 42** se recogen las principales series a modo de resumen.

5.2.2. Supervivencia cáncer específica

Al final del seguimiento el 18,5% de los pacientes habían fallecido como consecuencia del CCR, resultados comparables a los publicados por Rodríguez-Covarrubias⁹⁸ con un 16,6% de MCE. En su caso observaron que los pacientes con recidivas precoces presentaban menor SCE que aquellos con recidivas tardías (SCE a 5 y 10 años del 23% frente a 86-80%), mostrándose en el análisis multivariable el estadio pT y la recurrencia temprana como factores predictores independientes de mortalidad cáncer específica.

Tabla 42: Principales estudios sobre recidiva en tumores renales

Estudio	Tamaño muestral	Período de estudio	Mediana de seguimiento	Estadios	Tasa de recidiva	Mediana de tiempo hasta la recidiva	SLR a 5 años
Klatte et al. ⁸¹	1.208	1989-2005	3,1 años (0,1-18)	T1a, T3a, T3b	5%	28 meses	96% T1a 69% T3a 58% T3b
Leibovich ⁸⁵	3.633	1980-2010	10 años	pT1-T4	31,6%	-	75% (CCR cc) 91% (CCRp) 87% (CCR c)
Adamy et al. ⁹⁷	2.368	1989-2005	49 meses	pT1-T4	10,8%	49 meses	88%
Rodriguez-Covarrubias ⁹⁸	259	1981-2009	36 meses	pT1-T4	25,5%	17 meses (rango 1-129)	78,2%
Dabestani ⁹⁹	4.527	2005-2009	5 años	pT1-T4	20%	24 meses (DS 20 meses)	80%
Lam et al. ¹⁰¹	559	1988-2003	26 meses	T1-T4 <i>Grupos según UISS</i>	Bajo riesgo: 9,6% Intermedio: 32,8% Alto riesgo: 58,1%	28,9meses 17,8 meses 9,5 meses	90% GR Bajo 61% GR Intermedio 41,9% GR Alto
Eggerer et al. ¹⁰²	1.554	1989-2005	-	T1-T4	10%	-	90%
Lane et al. ¹⁰⁴	1.541	1999-2007	7,2 años	T1a-T1b	6,3%	-	97%T1a 93%T1b
Nuestro estudio	696	1990-2010	105 meses	cT1-T4	25,4%	29 meses	97,9% GR Bajo 85,1% GR Intermedio 48,3% GR Alto

*GR: Grupo de riesgo

5.3. Comparativa con otros modelos:

Existen en la literatura diferentes modelos de predicción (nomogramas, árboles de decisión, grupos de riesgo, modelos de probabilidad individual etc.). A continuación, comparamos nuestro modelo con los más destacables descritos en la literatura.

En comparación con otras series el **tiempo de seguimiento** es mayor en nuestro estudio, 105 meses frente a los 38,8 meses de seguimiento de Karakiewicz⁶⁷ o los 42 meses del modelo de Cindolo⁶¹. Dado que más del 10% de los CCR recidivan a partir del quinto año de seguimiento resulta imprescindible un análisis a largo plazo con el fin de obtener datos representativos. En cuanto a la obtención de datos, el número de casos de las series son variables (701 casos en el modelo de Sorbellini⁶² frente a 2.530 en el publicado por Karakiewicz⁶⁷) y la mayoría proceden de una única institución. Solo el estudio de Karakiewicz⁶⁷ tiene una fuente multiinstitucional permitiendo así alcanzar un total de 2.530 casos, lejos de los datos de grandes series como la del modelo SSIGN⁶³ (n=1.801).

Si tenemos en cuenta el **tipo de variables** nuestro modelo únicamente se basa en variables patológicas frente a otros que incluyen variables clínicas como la forma de presentación, situación basal y presencia de síntomas al diagnóstico. La mayor parte de los modelos incluyen como variables pronósticas el estadio TNM, tamaño tumoral y grado nuclear. La clasificación TNM ha presentado variaciones en el tiempo lo que ha dado lugar a que algunos modelos predictivos hayan quedado en desuso. Como ejemplo, los modelos de Frank et al.⁶³ y el de Kattan et al.⁵⁹, entre otros, utilizan la clasificación TNM de 1997 frente a modelos más actuales como el de

Leibovich⁸⁵ que emplean la del año 2002. Otras variables como la IMV, presencia de NT y DS son recogidas por los modelos más actuales^{62,85}. Probablemente el aspecto más novedoso de nuestro modelo sea la inclusión de las variables patológicas de segundo nivel (NT, DS, MR+, IMV), lo que ha aportado mayor valor al área bajo la curva del estudio.

Si tenemos en cuenta la **capacidad predictiva** de los modelos podemos observar como el ABC de nuestro estudio utilizando los GRR+ fue de 0,84 (IC 95% 0,81-0,88) en comparación con 0,78 (IC 95% 0,752-0,812) del modelo de UISS⁶⁵ o 0,80 (IC95% 0,77-0,83) del modelo de Kattan⁵⁹, por lo que podemos concluir que alcanzó un buen nivel de predicción.

Como **principales limitaciones** a los nomogramas referidos destacamos que los modelos de Sorbelini⁶² y SSIGN⁶³ solo son aplicables a pacientes con CCR de tipo células claras, constituyendo una limitación para su uso en el resto de subtipos histológicos. Por otro lado, la valoración de síntomas en el momento del diagnóstico (utilizado como variable en modelos como el de Karakiewicz⁶⁷) puede traer consigo sesgos si no se utilizan escalas que permitan clasificar de forma objetiva el tipo de sintomatología, lo que a su vez puede suponer una mayor dificultad a la hora de aplicar el nomograma en la práctica clínica.

De forma genérica todos los modelos pronósticos están limitados por la heterogeneidad de los grupos, de tal forma que no se puede predecir el riesgo individual de recidiva. Probablemente la biología molecular y genética sea el futuro de estas incógnitas. Sin embargo, a pesar de las limitaciones los estudios descritos constituyen una herramienta básica para diferenciar a

aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión que deben beneficiarse de un seguimiento más estrecho.

En la **tabla 43** se recogen los datos más representativos de los principales modelos de predicción.

Tabla 43: Comparativa estudio HGUGM con otros modelos pronósticos

Modelo	Nº	Seguimiento (meses)	Precisión SLR (%ABC)	Subtipo	TNM	Tamaño tumoral	Necrosis Tumoral	Grado nuclear	Invasión vascular	DS	ECOG	Presentación clínica
MSKCC⁵⁹	601	40	0,70-0,83	-	X	X	-	-	-	-	-	X
Cindolo⁶¹	660	42 (2-180)	0,67 (0,64-0,7)	-	X	X	-	X	-	-	-	X
Sorbellini⁶²	701	31	0,74	-	X	X	X	X	-	-	-	X
SSIGN⁶³	1.801	116,4	0,81-0,88	-	X	X	X	X	-	-	X	-
UISS⁶⁵	814	37	0,78 (0,75- 0,81)	-	X	-	-	X	-	-	-	-
Karakiewicz⁶⁷	2.530	38	0,86	-	X	X	-	X	-	-	-	X
Leibovich⁸⁵	1.671	64,8	0,83-0,86	-	X	X	X	X	-	-	-	-
Nuestro estudio	696	105	0,84	-	X	--	X	X	X	X	-	-

5.4. Esquemas de seguimiento:

Dada la ausencia de estudios prospectivos que aporten una alta evidencia científica, las recomendaciones sobre el seguimiento de los pacientes se basan en estudios retrospectivos como los descritos con anterioridad.

La localización de las recidivas y el tiempo hasta el desarrollo de las mismas son los factores más importantes para establecer un correcto esquema de seguimiento.

El **estadio TNM** ha sido durante años el principal factor determinante en el esquema de seguimiento. Así en pacientes con CCR estadio T1, grupos como el de Sandock et al.¹⁰⁶ recomendaban únicamente control clínico y analítico sin prueba de imagen; mientras que Levy et al.¹⁰³ añadían al estudio radiografía simple de tórax anual. Los pacientes con CCR T1 en ausencia de otras variables de riesgo, forman parte del grupo de bajo riesgo con tasas de recidiva inferiores al 5% durante 10-15 años de seguimiento^{85,100}, de tal modo que seguimientos largos e intensivos en este grupo aporta un beneficio relativamente bajo. Es por ello que en nuestro modelo no recomendamos control más allá de los 10 años ni un seguimiento intensivo con pruebas de imagen.

En el caso de pacientes con estadio T2 también han existido diversos criterios de seguimiento. Mientras que Sandock et al.¹⁰⁶ recomendaban revisión con radiografía simple de tórax, Levy et al.¹⁰³ añadían prueba de imagen abdominal con TC a los 24 y 60 meses tras la cirugía dado el riesgo de recidiva a nivel abdominal. En estadios más avanzados (T3-T4) ha existido mayor unanimidad recomendándose controles más frecuentes con estudios toracoabdominopélvicos^{103,106,107}. En esta línea, en el caso de pacientes de

GRA+ nuestro grupo recomienda control intensivo durante los primeros tres años tras la cirugía dado que más de un tercio de los pacientes desarrollarán recidiva en este tiempo.

Estudios más recientes han ido modificando las recomendaciones de seguimiento adaptándolas al riesgo de recidiva real, el cuál como hemos analizado con anterioridad está influido por múltiples variables más allá del estadio TNM y grado nuclear de Fuhrman.

En el año 2005 autores del grupo de UCLA¹⁰³ propusieron un nuevo protocolo de seguimiento basado en el análisis retrospectivo de 559 pacientes. Los pacientes inicialmente fueron clasificados en grupos de riesgo según el modelo UISS⁶⁵: bajo riesgo (T1, grado 1–2, ECOG = 0), intermedio y alto (T3, grado >1, ECOG > 0, y/o T4, grado 1–4, ECOG >1).

Al comparar con nuestro estudio podemos destacar la similitud en el porcentaje de pacientes con nefrectomía radical (70%-365 pacientes frente a 81,6%-586 pacientes en nuestro estudio) y en la edad al diagnóstico (mediana de 61 años frente a 66 años en nuestro estudio). Sin embargo, la mediana de seguimiento es significativamente mayor en nuestro modelo (105 meses frente a los 26 meses de seguimiento de Lam¹⁰³).

Estos autores¹⁰³ analizaron la SLR, tiempo hasta la recidiva y localización de recurrencias para cada grupo de riesgo. En el **gráfico 11** se presentan las curvas de SLR para cada grupo. Resulta llamativa la separación de las curvas de supervivencia, lo que nos ha de hacer reflexionar sobre la importancia de clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.

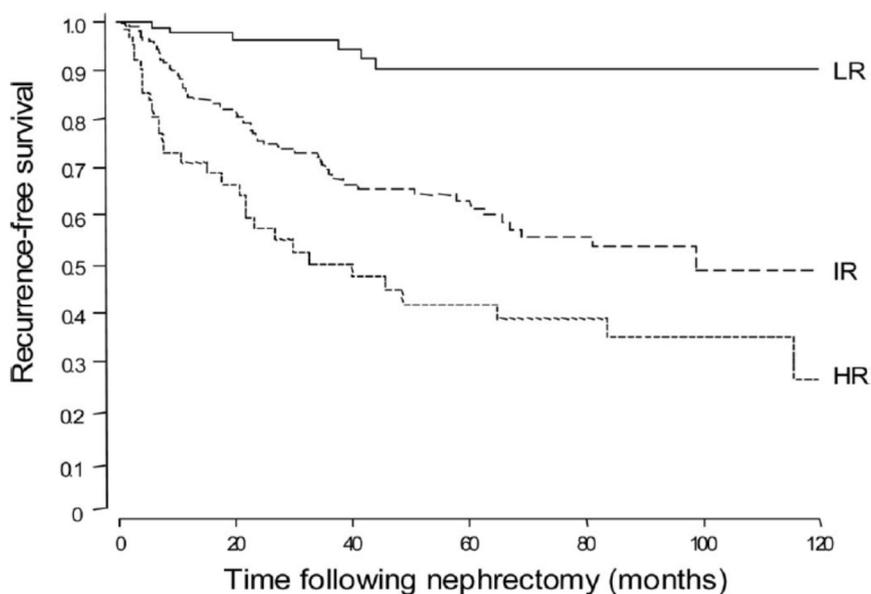


Gráfico 11: Supervivencia libre de recurrencia según grupos de riesgo UISS
(Curva Kaplan-Meier)¹⁰³.

Tras analizar la tasa de recurrencias observaron que¹⁰³:

- Los pacientes del grupo de **bajo riesgo** presentaron un 9,6% de recidiva con una mediana de tiempo hasta la misma de 28,9 meses. El pulmón fue la localización más frecuente de recidiva (75%) y hasta el 33% ocurrieron en el primer año tras la cirugía. Con estos datos los autores recomendaron revisión clínica, analítica y TC de tórax anual. Dado que la recurrencia abdominal tuvo una mediana de aparición de 32 meses, el estudio con TC de abdomen se recomendó a los 24 y 48 meses tras la cirugía.
- El 32,8% de los pacientes de **riesgo intermedio** presentaron recidiva (74,4% pulmonar y 58% abdominal). Es por ello que este grupo intensificó la revisión con TC torácico cada 6 meses durante 3 años y con TC abdominal al año de la cirugía y posteriormente cada dos años con una duración del seguimiento de 10 años.

- El grupo de **alto riesgo** presentó un 58% de recidivas, principalmente a nivel pulmonar, por lo que el TC toraco-abdominal se recomienda semestralmente durante los primeros dos años y anual hasta los 10 años.

En relación con **nuestra propuesta de seguimiento** a pesar de que los grupos de riesgo no son comparables al no incluir las mismas variables, los pacientes incluidos como riesgo bajo e intermedio presentaron mayor tasa de recidiva durante el seguimiento en comparación con nuestro grupo, siendo en su caso la recidiva de predominio pulmonar. Sin embargo, los pacientes incluidos en GRA+ presentaron mayor tasa de recidiva que los del grupo de Lam¹⁰³, con predominio pulmonar y siendo la tasa de recidiva muy alta durante el primer trienio. Es por ello que en este caso recomendamos seguimiento intensivo cuatrimestral los primeros tres años tras la cirugía frente al seguimiento semestral que recomienda Lam¹⁰³.

En la **tabla 44** comparamos nuestros datos con los de la serie descrita.

Tabla 44: Comparación modelo HGUGM con modelo Lam				
Grupos de riesgo	%Recidiva en 5 años		Localización	
	Lam¹⁰³	HGUGM	Lam¹⁰³	HGUGM
Bajo	9,6%	10,2%	75% pulmón	83% abdomen
Intermedio	32,8%	16,9%	74% pulmón 58% abdomen	60% abdomen
Alto	58%	72,9%	45,5% pulmón 67% abdomen	72%pulmón

En la **figura 10** se recoge el esquema de seguimiento completo recomendado por Lam¹⁰³.

<i>UISS risk group based surveillance protocol for patients following surgical resection for localized and locally advanced RCC</i>											
	Mos Followup										
	3	6	12	18	24	30	36	48	60	84	108
Low risk:											
History + physical examination			•		•		•	•	•		
Laboratory studies*			•		•		•	•	•		
Chest CT			•		•		•	•	•		
Abdominal CT					•			•			
Intermediate risk:											
History + physical examination		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Laboratory studies*		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Chest CT†		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Abdominal CT			•				•		•	•	•
High risk:											
History + physical examination		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Laboratory studies*		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Chest CT†		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Abdominal CT		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Nodal disease:											
History + physical examination	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•
Laboratory studies*	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•
Chest CT†	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•
Abdominal CT	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•

* Includes complete blood count, serum chemistries and liver function tests.
 † A chest radiograph can be alternated with a chest CT after 3 years of followup.

Figura 10: Esquema de seguimiento UISS¹⁰³.

- **Seguimiento según las recomendaciones de la EAU**

Con respecto a la guía clínica de la EAU² se recomienda adaptar el seguimiento al riesgo de recidiva, riesgo de MCE y riesgo de mortalidad por otras causas; de tal modo que en tumores de bajo riesgo se recomienda calcular el grado de comorbilidad del paciente con el índice de Charlson¹⁰⁸. Así en pacientes con tumores en estadios localizados y con índice de Charlson >2 el riesgo de muerte es superior al riesgo de recurrencia tumoral, independientemente de la edad, por lo que en estos casos no será necesario un seguimiento intensivo². En nuestro estudio el 45% de los pacientes presentaron un índice de comorbilidad de Charlson ≥ 3 . Además de valorar la comorbilidad del paciente la EAU² recomienda utilizar el modelo pronóstico de la *University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS)*⁶⁵ para estadificar según el riesgo.

A pesar de que queda claro la importancia de establecer el riesgo diferencial de los pacientes, no hay consenso sobre el tipo de prueba a realizar durante el seguimiento y la frecuencia de las mismas, estando la propuesta de seguimiento basada en opiniones de expertos (NE: 4). En la **tabla 45** se expone la propuesta de seguimiento reflejada por la EAU².

Tabla 45: Propuesta de seguimiento de EAU ²					
Grupo de riesgo	Seguimiento				
	6 ^o mes	1er año	2 ^o año	3er año	>3er año
Bajo	Ecografía	TC	Ecografía	TC	TC cada 2 años
Intermedio/Alto	TC	TC	TC	TC	TC cada 2 años

*TC= Tomografía computarizada de tórax y abdomen.

- **Seguimiento adaptado al riesgo de recidiva**

A pesar de que no está establecido que el diagnóstico precoz de la recidiva se asocie a un aumento en la SG, el diagnóstico precoz de la recidiva local o a distancia permite en casos seleccionados realizar cirugías de rescate u otros tratamientos ablativos demorando así el tiempo de inicio de tratamiento sistémico^{109,110}. El seguimiento no basado en grupos de riesgo trae consigo esquemas poco eficientes y riesgos importantes, ya que por un lado se realiza un seguimiento estrecho a pacientes con una baja probabilidad de recurrencia mientras que en aquellos de alto riesgo la detección de la recurrencia puede no realizarse en el momento oportuno.

La clasificación en grupos de riesgo persigue dos objetivos: identificar precozmente a los pacientes de mayor riesgo y evitar un seguimiento intensivo en pacientes de bajo riesgo.

Para elaborar un esquema de seguimiento es necesario establecer cuándo es más probable que ocurra la recidiva. En nuestro estudio el riesgo fue mayor los primeros 5 años tras la cirugía, ocurriendo solo un 5,2% de las recidivas a partir del quinto año. Por ello, en nuestro esquema intensificamos el seguimiento durante los primeros años.

➤ **Seguimiento en bajo riesgo**

Es el grupo más numeroso representando el 51,6% del total. La SLR a 5 años fue del 97,9%, disminuyendo solo a un 94,9% a los 10 años. En este grupo la tasa de recurrencia anual es del 0,1-0,6% lo que permite espaciar el seguimiento.

Nuestro esquema limita el número de consultas en los primeros 5 años a un total de 4, lo que unido a que es el grupo más numeroso nos permite dirigir los recursos hacia grupos de mayor riesgo. Asumiendo el riesgo de una recurrencia tardía, se podría valorar el alta de la consulta a partir del quinto año o un esquema de seguimiento más laxo con control bienal. Incluso se podría valorar el seguimiento en consulta de Atención Primaria teniendo siempre en cuenta la edad del paciente y sus comorbilidades.

➤ **Seguimiento en riesgo intermedio**

Constituye el 19,8% de los pacientes con una SLR a 5 años del 88,1% y a 10 años del 81,1%. El riesgo de recidiva es más alto durante los primeros 3 años (10,7% de las recidivas) lo que justifica un seguimiento semestral. El seguimiento a partir del cuarto año sería anual, manteniéndose un riesgo de recidiva del 0,8% anual.

De este modo el número de consultas sería 13 en 10 años.

➤ **Seguimiento alto riesgo**

Representa el 28,6% de los pacientes de la serie, siendo la tasa de SLR del 48,3% a 5 años y del 35% a 10 años. El 38,5% de los pacientes de este grupo recidivan en los primeros tres años lo que justifica un seguimiento estrecho. Nuestro esquema supone un total de 23 consultas durante los primeros 10 años (13 consultas los primeros 5 años), de tal forma que supone un aumento no despreciable del número de consultas respecto a las propuestas de la EAU².

Dado que los primeros años acumulan la mayor parte de las recidivas (38,5% primer trienio) consideramos que los pacientes deben ser seguidos de manera cuatrimestral los primeros tres años. Posteriormente, ante la persistencia del riesgo, se propone un seguimiento semestral hasta el décimo año, dado que la media anual de recidiva se mantiene estable en torno al 2,7%. Probablemente a partir del 10^o año se pueda proponer un seguimiento anual o incluso bienal.

➤ **Ventajas y limitaciones**

El seguimiento de cualquier tumor pretende detectar la recurrencia. La periodicidad del seguimiento, así como su duración estará basado en el riesgo y en el porcentaje de pérdidas “asumibles” por el Sistema Sanitario.

El GRB es el más numeroso, con tasas de recurrencia relativamente bajas a 10 años. Por ello constituye el grupo en el que se plantea un seguimiento más espaciado con ventajas tanto para el paciente como para el Sistema Sanitario. Esta disminución del número de consultas permite distribuir estos recursos hacia grupos de mayor riesgo donde el seguimiento es más intensivo, aunque debe valorarse siempre las comorbilidades del paciente.

Para finalizar mencionar las limitaciones de nuestro estudio, a destacar:

- Su carácter retrospectivo y monoinstitucional.
- Ausencia de homogeneidad en los informes de anatomía patológica dado que no existe un patólogo de referencia que revise todas las muestras.
- No se ha realizado una validación externa del modelo propuesto.
- Dado que se trata de un estudio retrospectivo podría servir de base para la realización de un estudio prospectivo en el que se compare nuestro esquema con el propuesto por la EAU, observando si supone un aumento en la supervivencia global de los pacientes.

6 – CONCLUSIONES

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación clínica, permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados:

Conclusiones al objetivo principal:

1. Se ha diseñado un modelo de 3 grupos de riesgo (bajo-intermedio-alto) basado en las variables patológicas con una capacidad de discriminación buena (ABC=0,84).
2. Se ha diseñado un esquema de seguimiento basado en los grupos de riesgo de recidiva definidos y ajustado a la influencia de las variables patológicas de 2º nivel, que adecúa la frecuencia de revisiones a la probabilidad de recidiva de cada grupo.

Conclusiones a los objetivos secundarios:

1. Dentro de las variables patológicas de 1º nivel, el grado de Fuhrman y el estadio pTpN se comportaron como variables predictoras independientes de recidiva. El grado de Fuhrman presentó mayor “peso” en la predicción de recidiva que el estadio pTpN.
2. Dentro de las variables patológicas de 2º nivel, la necrosis tumoral y la diferenciación sarcomatoide se han identificado como variables predictoras independientes de recidiva en los 3 grupos de riesgo. La invasión tumoral del margen quirúrgico de resección solo se comportó como variable predictora independiente de recidiva en el grupo de riesgo bajo.
3. La localización más frecuente de recidiva fue pulmonar y abdominal, aumentando su incidencia en función de los grupos de riesgo definidos.

4. Basándonos en el patrón de recurrencia observado, la prueba de imagen a realizar en las revisiones debe de ser la TC toraco-abdominal.

7– BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394-424.
- ² Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. European Association of Urology. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2020 Update. Disponible en; <https://www.uroweb.org/guideline/renalcellcarcinoma/>.
- ³ Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 2008; 101(8):949-958.
- ⁴ IARC working Group on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans: Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum.* 2004; 83: 1-1438.
- ⁵ Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *The Cancer J.* 2008; 14 (5):288-301.
- ⁶ Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking. *Int. J. Cancer.* 2005;114 (1): 101-108.
- ⁷ Zhu Y, Horikawa Y, Yang H, Wood CG, Habuchi T, Wu X. BPDE induced lymphocytic chromosome 3p deletions may predict renal cell carcinoma risk. *J Urol.* 2008; 179 (6): 2416-2421.

-
- ⁸ Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31 (1):100-110.
- ⁹ Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk. *J.Hypertens.* 2017; 35:1333-1344.
- ¹⁰ Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008; 167(4):438-46.
- ¹¹ Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):74-84.
- ¹² Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371 (9612): 569–578.
- ¹³ Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(3):268-277.
- ¹⁴ Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9(7):975-987.
- ¹⁵ Lee JE, Hankinson SE, Cho E: Reproductive factors and risk of renal cell cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2009; 169(10):1243-1250.

-
- ¹⁶ Kabat GC, Silvera SA, Miller AB, Rohan TE: A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer*. 2007; 96(5):845-849.
- ¹⁷ Molokwu JC, Prizment AE and Folsom AR: Reproductive characteristics and risk of kidney cancer: Iowa Women's Health Study. *Maturitas*. 2007; 58(2):156-63.
- ¹⁸ Lee JE, Männistö S, Spiegelman D, Hunter DJ, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18 (6):1730-1739.
- ¹⁹ Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research expert report. Food, Nutrition, Physical activity, and the Prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*. 2008; 67 (3):253-256.
- ²⁰ Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, Cook MD, Riccardi M, Rocco M, et al. Randomized trial on the effects of a 7-d low-glycemic diet and exercise intervention on insulin resistance in older obese humans. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90 (5):1222-1229.
- ²¹ Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, et al. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Prospect*. 2002; 112(15):1447-1459.
- ²² Moore LE, Boffetta P, Karami S, Brennan P, Stewart PS, Hung R, et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of

genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res* 2010; 70(16):6527-6536.

²³ Caldwell JC, Keshava N, Evans MV: Difficulty of mode of action determination for trichloroethylene: An example of complex interactions of metabolites and other chemical exposures. *Environ Mol Mutagen*, 2008; 49(2): 142-154.

²⁴ Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, Toro JR, Scelo G, Moore LE, et al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet*. 2011; 43(1):60-65.

²⁵ Maher ER: Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol*. 2018; 36(12):1891-1898.

²⁶ Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(3):801-807.

²⁷ Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18(3):596-600.

²⁸ Karami S, Yanik EL, Moore LE, Pfeiffer RM, Copeland G, Gonsalves L, et al. Risk of Renal Cell Carcinoma among Kidney Transplant Recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2016; 16(12): 3479-3489.

-
- ²⁹ Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4° edición). Lyon: France: International Agency for Research on Cancer Press; 2016.
- ³⁰ Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. Advances in Renal Neoplasia. Recommendations from the 2012 International Society of Urological Pathology Consensus Conference. *Urology*. 2014; 83(5):969-974.
- ³¹ Cheville, J.C, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27 (5): 612-624.
- ³² Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Renal tumours. En: Wein AJ, Kavoussi L, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology* 9TH ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007: p.1565-1638.
- ³³ Israel GM, Bosniak MA: How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005; 236(2):441-450.
- ³⁴ Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: Metaanalysis and review of the world literature. *J Urol*. 2006; 175 (2):425-431.
- ³⁵ Israel G.M, Bosniak MA: Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. 2008; 28 (5): 1325-1338.
- ³⁶ Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol*, 2009; 181 (1): 48-53.

-
- ³⁷ Guzzo TJ, Pierorazio PM, Schaeffer EM, Fishman EK, Allaf ME. The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;181(2) :486-489.
- ³⁸ Curry NS, Francis IR, Casalino DD, Arellano RS, Baumgarten DA, Dighe M, et al. ACR Appropriateness Criteria renal cell carcinoma. Disponible en: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/>
- ³⁹ Brierley J.D., Gospodariwicz M., Wittekind C. The TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley Blackwell; 2017. Disponible en: <https://www.uicc.org/resources/tnm>
- ⁴⁰ Lee JH, You CH, Min GE, Park JS, Lee SB, Ahn H, Kim CS. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol*, 2007; 48(7):671-676
- ⁴¹ MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012; 62 (6):1097-117.
- ⁴² Blom JH, Van PH, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009; 55 (1):28-34.
- ⁴³ Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel, A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol*. 1991; 146 (5):1224-1227.

-
- ⁴⁴ Gershman, B, Thompson RH, Boorjian SA, Larcher A, Capitanio U, Montorsi F, et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Urol*. 2018; 199(5):1143-1148.
- ⁴⁵ Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*. 2009; 181(6):2430-2436.
- ⁴⁶ Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6 (7) :655-663
- ⁴⁷ Rioux-Leclercq N, Leray E, Fergelot P, Mejean A, Valeri A, Ficarra V. et al. The Fuhrman grade: a European multicenter study for the determination of the optimal grading system in term of prognosis. *Eur Urol suppl*. 2006; 5 (2): 67-70.
- ⁴⁸ Velis JM, Ancizu, FJ, Hevia M, Merino I, García A, Doménech P, et al. Modelos de riesgo en pacientes con carcinoma de células renales localizado. *Actas Urol Esp*. 2017; 41(9): 564–570.
- ⁴⁹ Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. A multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 103 (1):68-75.
- ⁵⁰ Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19 (6):1649-1657.

⁵¹ Morán E, Rogel R, Soto A, Ruiz-Cerdá J, Budía A, Salon JV, et al. ¿Es factible una nueva clasificación del grado de Fuhrman en el tumor renal de células claras? *Actas Esp Urol*. 2012; 36 (6): 352-358.

⁵² Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*, 2009. 103 (11): 1496-1500.

⁵³ Patard, J.J., Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (12): 2763-2771.

⁵⁴ Cheville, J.C, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2003; 27 (5): 612-624.

⁵⁵ Sim, SH, Messenger MP, Gregory WM, Wind TC, Vasudev NS, Cartledge J et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2012; 107(7):1131-1137.

⁵⁶ Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH. American Urological Association: Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline 2017. Disponible en: [http://www.auanet.org/guidelines/renal-mass-and-localized-renal-cancer-\(2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/renal-mass-and-localized-renal-cancer-(2017))

⁵⁷ National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Versión 2.2017. Disponible en: <http://www.nccn.org/professionals/physican/kidney>

⁵⁸ Juárez A , Álvarez-Ossorio JL, Carballido J, Llarena R, Medina R, Moreno J, et al. Documento nacional de recomendaciones sobre el seguimiento del paciente con carcinoma de células renales. Actas Urol Esp. 2018; 42 (6): 381-388.

⁵⁹ Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol. 2001; 166(1):63-67.

⁶⁰ Hupertan V, Roupret M, Poisson JF, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N, et al: Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. Cancer. 2006; 107(11):2604-2608.

⁶¹ Cindolo L, de la Taille A, Messina G, Romis L, Abbou CC, Altieri V, et al: A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. BJU Int. 2003; 92 (9):901-905.

⁶² Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzi M et al: A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. J Urol, 2005; 173 (1): 48-51.

⁶³ Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with

radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002; 168(6):2395–2400.

⁶⁴ Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, et al: External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*, 2010; 57 (1): 102-109.

⁶⁵ Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostic of renal cell carcinoma using and integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19(6):1649-1657.

⁶⁶ Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al: Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 2004; 22 (16): 3316-3322.

⁶⁷ Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11):1316-1322.

⁶⁸ Karakiewicz PI, Hutterer GC. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2007;17(5):295-302

⁶⁹ Galfano A, Novara G, Iafrate M, Cavalleri S, Martignoni G, Gardiman M, D'Elia et al. Mathematical models for prognostic prediction in patients with renal cell carcinoma. *Urol Int*. 2008; 80(2):113-123.

⁷⁰ Capogrosso P, Capitanio U, La Croce G, Nini A, Salonia A, Montorsi F, et al. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. *Eur Urol Focus*. 2016; 1(3):272-281.

⁷¹ Canvasser NE, Stouder K, Lay AH, Gahan JC, Lotan Y, Margulis V, et al. The usefulness of chest x-rays for T1a renal cell carcinoma surveillance. *J Urol*. 2016; 196: 321-326.

⁷² Schaner EG, Chang AE, Doppman JL, Conkle DM, Flye MW, Rosenberg SA. Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: a prospective radiologic-pathologic study. *AJR Am J Roentgenol*. 1978; 131(1):51-54.

⁷³ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5): 273-278.

⁷⁴ Nuttal M, van der Mulen J, Emberton M. Charlson cores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59 (3): 265-273.

⁷⁵ Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. Ed 7^a. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2009. 255-257.

⁷⁶ Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and result of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240 (2): 205-213.

-
- ⁷⁷ Borque Fernando A, Sanz G, Esteban LM, Gil Sanz M^aJ, Gil Martínez P, García de Jalón A, et al. Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. Arch.Esp.Urol. 2006; 59 (10):989-1000.
- ⁷⁸ Beldegrun AS. Renal Cell Carcinoma: Prognostic Factors and Patient Selection. Eur Urol supp 2007; 6 (7): 477-483.
- ⁷⁹ Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol. 2007; 51(6):1490-500.
- ⁸⁰ Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. J Urol. 2007; 177(2):430-438.
- ⁸¹ Klatte T, Said JW, de Martino M, Larochelle J, Shuch B, Rao JY, et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: Higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. J Urol. 2009; 181 (4):1558-1564.
- ⁸² Zhang L, Zha Z, Qu W, Zhao H, Yuan J, Feng Y, Wu B. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2018; 18(1):870.
- ⁸³ Lee SE, Byun SS, Oh JK, Lee SC, Chang IH, Choe G, et al. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma. J Urol. 2006; 176 (4): 1332-1337.
- ⁸⁴ Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of

the primary tumor patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (12): 2517-2525.

⁸⁵ Leibovich BC, Lohse C, Cheville JC, Zaid HB, Boorjian SA, Frank I, et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma after Surgery. *Eur Urol*. 2018; 73(5):772-780.

⁸⁶ Such B, Bratslavsky G, Shih J, Vourganti S, Finley D, Castor B et al. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012; 109 (11):1600-1606.

⁸⁷ Zhang L, Wu B, Zha Z, Zhao H, Feng Y. The prognostic value and clinicopathological features of sarcomatoid differentiation in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018; 10:1687-1703.

⁸⁸ Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (8):2530-2540.

⁸⁹ Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: An examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol*. 2004;28 (4): 435-441.

⁹⁰ Santiago-Agredano B, Álvarez-Kindelán J, Font-Ugalde P, Blanca-Pedregosa A, López-Beltrán A, Requena-Tapia MJ. Prognostic value of microvascul in

predicting survival in renal cell carcinoma. *Actas Urol Esp.* 2013; 37 (8): 504-512.

⁹¹ Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Goncalves PD, et al. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade: A pathological triad for prognostic evaluation of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007; 178 (2) :425-428.

⁹² Bengió RG, Arribillaga LC, Epelde J, Orellana S, Montedoro A, Bengió V, et al. Evaluation of microvascular invasion as a prognostic factor in the progression of non-metastatic renal cancer. *Cent European J Urol.* 2018; 71(4):386-390.

⁹³ Bedke J, Heide J, Ribback S, Rausch S, de Martino M, Scharpf M, Haitel A, et al. Microvascular and lymphovascular tumour invasion are associated with poor prognosis and metastatic spread in renal cell carcinoma: a validation study in clinical practice. *BJU Int.* 2018; 121(1):84-92.

⁹⁴ Shah PH, Moreira DM, Okhunov Z, Patel VR, Chopra S, Razmaria AA, et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after partial nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *J Urol.* 2016; 196(2):327-334.

⁹⁵ Bernhard J-C, Pantuck AJ, Wallerand H, Crepel M, Ferrière JM, Bellec L et al. Predictive factors for ipsilateral recurrence after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2010; 57 (6): 1080–1086.

⁹⁶ Kang HW, Lee SK, Kim WT, Yun SJ, Lee SC, Kim WJ. Surgical margin does not influence recurrence rate in pT1 clear cell renal cell carcinoma after partial nephrectomy: A multicenter study. *J Surg Oncol.* 2016; 114(1):70-4.

⁹⁷ Adamy A, Chong KT, Chade D, Costaras J, Russo G, Kaag MG, et al.

Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *J Urol.* 2011; 185(2):433–438.

⁹⁸ Rodriguez-Covarrubias F, Gómez-Alvarado MO, Sotomayor M, Castillejos-Molina R, Mendez-Probst CE, Gabilondo F, et al. Time to Recurrence after Nephrectomy as a Predictor of Cancer-Specific Survival in Localized Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Urol Int* 2011; 86 (1):47–52.

⁹⁹ Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, Harmenberg U, Ljungberg B, Lundstam S. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol.* 2016; 34(8):1081-1086.

¹⁰⁰ Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 180 (3): 873-878.

¹⁰¹ Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol.* 2005; 174(2):466–472.

¹⁰² Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3101–3106.

¹⁰³ Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol*. 1998; 159 (4):1163-1167.

¹⁰⁴ Lane BR, Campbell SC, Gill IS. 10-year oncologic outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. *J Uro*. 2013; 190(1):44– 49.

¹⁰⁵ Klatte T, Patard JJ, Martino M, Bensalah K, Verhoest G, Taille A, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol*. 2008; 179(5): 1719–1726.

¹⁰⁶ Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the follow up of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995; 154 (1): 28-31.

¹⁰⁷ Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, Gleave ME, Signaevsky M, Palmer B, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol*. 2004; 172(1):58-62.

¹⁰⁸ Stewart-Merrill SB, Thompson RH, Boorjian SA, Psutka SP, Lohse CM, Cheville JC, et al. Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach. *J Clin Oncol*, 2015; 33 (35): 4151-4157.

¹⁰⁹ Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow. *Annals of Oncology*, 2019; 30 (5): 706-720.

¹¹⁰ Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, et al. Intensive Imaging-based Follow-up of Surgically Treated Localised Renal Cell Carcinoma Does Not Improve Post-recurrence Survival: Results from a European Multicentre Database (RECUR). *Eur Urol*. 2019; 75(2):261-264.