

T.D.  
6/96

Universidad de Sevilla

Facultad de Medicina

CATEDRA DE ANATOMIA PATOLOGICA

PROF. H. GALERA DAVIDSON

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 80 número 37 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 22 SET. 1987

El Jefe del Negociado de Tesis,



"CRITERIOS HISTOLOGICOS  
PARA EL DIAGNOSTICO DEL  
CANCER DE RINON"



TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR  
FRANCISCO JAVIER GONZALEZ DE CHAVES CALAMITA

1987

DON HUGO GALERA DAVIDSON, CATEDRATICO DE ANATOMIA PATOLOGICA,  
Y DON RICARDO GONZALEZ CAMPORA, PROFESOR TITULAR DE ANATOMIA  
PATOLOGICA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE  
SEVILLA,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por D. Francisco Javier  
González de Chaves Calamita titulado "CRITERIOS HISTOLOGICOS  
PARA EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE RINON", cumple todos los  
requisitos necesarios para optar al grado de Doctor.

Y para que conste y surta los efectos pertinentes  
expedimos el presente en Sevilla a veinte de Septiembre de  
mil novecientos ochenta y siete.



Fdo.: Hugo Galera Davidson



Fdo.: Ricardo González Campora

8

**AGRADECIMIENTO**

Mi agradecimiento más sincero al Profesor Hugo Galera Davidson por la hospitalidad que desde un principio me ha dado en su Cátedra, su constante apoyo y la posibilidad que me ha ofrecido de acceder al grado de Doctor a través de la realización de esta Tesis, así como por el acierto en la elección del tema.

Un reconocimiento especial le debo al Profesor Ricardo González Campora por la escrupulosa dirección que de este trabajo ha efectuado y su constante interés en él, que tanto ha tenido que ver en la culminación del mismo.

A todo el personal del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla les debo su amistosa acogida y la ayuda desinteresada que me han prestado durante el tiempo que me han tenido que soportar entre ellos. Sin la colaboración de Jesús A. Mora Marín no hubiera sido posible la realización del estudio estadístico del trabajo.

Por último, agradecer al personal de los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital Oncológico Provincial y del Hospital de Valme las facilidades y ayudas prestadas en la recogida de material y datos.

A todos mi mayor agradecimiento.

**A mis padres  
y a mis amigos.**

**INDICE**

<b>I . INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
<b>A. TUMORES EPITELIALES DEL PARENQUIMA RENAL .....</b>	<b>2</b>
1. ADENOMAS	
2. ONCOCITOMA RENAL	
3. ADENOCARCINOMA DE CELULAS RENALES	
1. Concepto e Historia	
2. Histiogénesis y Modelos Experimentales	
3. Epidemiología y Factores Etiológicos	
4. Hallazgos Clínicos, de Laboratorio y Radiográficos	
5. Anatomía Patológica	
6. Diagnóstico Diferencial	
7. Vías de Diseminación y Metástasis	
8. Hallazgos de Valor Pronóstico	
<b>B. ESTUDIO MORFOMETRICO DEL CANCER DE RINON .....</b>	<b>47</b>
 <b>II . PLANTEAMIENTO DEL TEMA</b>	<b>50</b>
 <b>III . MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>56</b>
<b>A. MATERIAL .....</b>	<b>57</b>
1. CASOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	
2. HISTORIAS CLINICO-QUIRURGICAS	
3. INFORMES ANATOMOPATOLOGICOS	
4. PREPARACIONES DE TEJIDOS	
<b>B. METODOS .....</b>	<b>61</b>
1. CONFECCION DEL PROTOCOLO	

2. ESTUDIO MORFOLOGICO MICROSCOPICO
3. ESTUDIO MORFOMETRICO
4. ESTUDIO ESTADISTICO

<b>IV. RESULTADOS</b> .....	69
<b>A. RESULTADOS DESCRIPTIVOS MONOFACTORIALES</b> .....	70
1. SEXO Y EDAD	
2. PROFESION	
3. SINTOMAS Y SIGNOS DE PRESENTACION	
4. LATERALIDAD	
5. COMPLICACIONES YATROGENICAS	
6. TAMAÑO DE LA TUMORACION	
7. EXTENSION LOCAL	
8. TIPOS CELULARES	
9. GRADOS NUCLEARES	
10. ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	
11. EVOLUCION DE LOS ENFERMOS	
12. CURSO SEGUIDO POR LA ENFERMEDAD	
<b>B. RESULTADOS MORFOMETRICOS</b> .....	79
1. AREA, DIAMETRO, ELONGACION e IRREGULARIDAD	
<b>C. ESTUDIO ESTADISTICO DE HOMOGENEIDAD</b> .....	81
<b>D. ESTUDIO ESTADISTICO DE SUPERVIVENCIAS</b> .....	82
1. SUPERVIVENCIA GLOBAL	
2. INFLUENCIA DE DIVERSOS PARAMETROS EN LA SUPERVIVENCIA	
1. Estadio de la enfermedad	
2. Tamaño Tumoral	

- 3. Tipo Celular
- 4. Grado Nuclear
- 5. Areas Nucleares
- 6. Factor de Elongación Nuclear
- 7. Factor de Irregularidad Nuclear

E. CORRELACION ENTRE PARAMETROS MORFOMETRICOS.. 94

1. DIAGRAMAS DE DISPERSION

- 1. Supervivencia de los Enfermos
- 2. Estadios de la Enfermedad
- 3. Grados Nucleares

V. DISCUSION ..... 99

VI. CONCLUSIONES ..... 117

VII. RESUMEN ..... 121

VIII. BIBLIOGRAFIA ..... 133

## I . INTRODUCCION

## A. TUMORES EPITELIALES DEL PARENQUIMA RENAL

Los tumores desarrollados en órganos parenquimatosos en gran medida conservan las características del tejido del órgano maduro y las de los elementos mesenquimales primitivos que dan origen al parénquima. Este hecho es particularmente evidente en el riñón, donde su complicada embriogénesis ofrece una gran riqueza de posibilidades para el desarrollo de tumores. Los tumores epiteliales del parénquima renal originan gran cantidad de problemas, no sólo en su diagnóstico, histogénesis y clínica sino también en su clasificación anatomopatológica [84].

Las clasificaciones de tumores más recientes, generalmente se hacen sobre bases citológicas y, en la medida de lo posible, se basan en el tipo o tipos de células de las que deriva el tumor o a las que pueden asemejarse; en este sentido existen grandes dificultades para la clasificación de los tumores epiteliales del parénquima renal, como queda reflejado en la nueva nomenclatura de la OMS que sólo incluye los criterios de benignidad y malignidad y se limita a la siguiente subdivisión:

- 1) Adenomas
- 2) Carcinomas
  - a. Carcinoma de Células Renales
  - b. Otros

En la parte descriptiva de cada apartado se mencionan los patrones histológicos y características citológicas [57].

Pero realmente, hoy día, los aspectos patogénicos e histiogénicos de los tumores epiteliales renales son bien conocidos y se han superado las clásicas controversias históricas. Grawitz, en 1883, mantenía que los tumores del parénquima renal se originaban en restos adrenales ectópicos incluidos en la corteza renal. Diez años más tarde, Sudeck propuso un origen a partir de las células de los túbulos renales, y comenzó la polémica controversia que duró hasta 1960 en que Oberling et al. [31] demostraron por microscopía electrónica la similitud entre las células de los túbulos contorneados proximales y las del adenocarcinoma de células renales. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente y corroborados por métodos experimentales en la rata. Seljelid et al. [39] mostraron que adenomas renales espontáneos, así como adenomas y adenocarcinomas producidos en la rata experimentalmente por medio de dimetilnitrosaminas y compuestos mercuriales, presentaban la ultraestructura característica de los túbulos contorneados proximales de la rata que, por otro lado, es igual a la observada en el hombre.

Una estructura típica encontrada tanto en la superficie de las células del adenocarcinoma renal como en las células de los túbulos contorneados proximales, y que no se encuentra en ninguna otra estructura de la nefrona, es la pre-

sencia de microvilli estrechamente unidos formando un ribete en cepillo. Estudios de inmunofluorescencia por medio de anticuerpos para el antígeno del ribete en cepillo (específico para las células de los túbulos contorneados proximales) y antígeno de Tamm-Horsfall (específico para las células de los túbulos contorneados distales y del asa de Henle) muestran que las células del adenoma renal y del adenocarcinoma renal reaccionan uniformemente con el anticuerpo del ribete en cepillo, pero no con el anticuerpo del antígeno de Tamm-Horsfall. Estos estudios inmunológicos refuerzan la teoría de que los tumores epiteliales del parénquima renal derivan exclusivamente de las células de los túbulos contorneados proximales [86].

En 1976 se dió otro gran paso en el estudio de los tumores epiteliales del parénquima renal al introducir Klein y Valensi [45] el término de Oncocitoma Renal, para los adenomas de los túbulos proximales con características oncocíticas según el término de Hamperl y Jaffe [37]. En estos tumores existen evidencias (presencia de microvilli apical) que se originan a partir de las células de los túbulos contorneados proximales.

Haremos a continuación una descripción más detallada de cada una de estas entidades: Adenoma, Oncocitoma y Adenocarcinoma de Células Renales que pueden diferenciarse oncológicamente.

## A.1. ADENOMAS

Poco tiempo después de que aparecieran las primeras descripciones de Carcinomas de Riñón empezaron a aparecer comunicaciones que describían pequeños tumores glandulares bien diferenciados de la corteza renal que se consideraron como el correspondiente benigno del Adenocarcinoma Renal y a los que se les llamó Adenomas Renales.

El hallazgo de Adenomas Renales suele hacerse en material de autopsias o en piezas de nefrectomía y material quirúrgico de piezas extraídas por causa de otras entidades nosológicas (pielonefritis crónica, traumatismos, etc.), y se han descrito, así mismo, en riñones extraídos como consecuencia de Adenocarcinomas Renales, donde se encuentran como patología concomitante [16].

Apitz y Newcomb [15] publicaron un estudio realizado en autopsias de individuos mayores de 15 años en los cuales encontraron Adenomas Renales en un 7%. Mintz y Gaul examinaron 61 riñones de autopsias ( de los cuales 58 tenían anomalías) que sumaban 69 pequeñas lesiones circunscritas, prácticamente todas menores de 5 cm. de diámetro; de éstas designaron 47 como cistoadenomas papilares, 7 como adenomas y 7 como restos adrenales.

No obstante, los investigadores pronto llegaron a la

conclusión de que no debe hacerse tan fácilmente el diagnóstico de Adenoma Renal, ya que muchas neoplasias consideradas previamente como Adenomas Renales hubo que reclasificarlas más tarde como Adenocarcinomas debido al desarrollo de metástasis [15], y este problema viene reforzado por el hecho de que la similitud entre tumores cancerosos y no-cancerosos de la corteza renal es tan grande que la descripción que se puede hacer de uno es aproximadamente igual a la descripción que se puede hacer del otro. El problema es aún más complejo en los estudios antiguos en los que la caracterización en "Oncocitomas" no se había comenzado a describir y así, figuran en estos estudios como adenomas, tumores que más tarde se han reclasificados como Oncocitomas.

Pero a partir de la publicación de las investigaciones de Bell (1950) que concluían que los tumores glandulares de la corteza renal de menos de 3 cm. de diámetro raramente metastatizaban, estos resultados se aceptaron como prueba de la existencia de Adenomas Renales y su tamaño vino a ser el criterio final para el diagnóstico, ya que ni las características macroscópicas, histológicas, inmunológicas o ultraestructurales hasta ahora conocidas pueden dar una diferenciación fiable entre Adenomas y Adenocarcinomas Renales. Bennington no admite esta entidad clinicopatológica y considera que los adenomas renales son adenocarcinomas que aún no han metastatizado. Sin embargo, esta opinión no está universalmente aceptada, y otros autores como Thoenes et al. admiten la se-

paración entre adenomas y adenocarcinomas renales atendiendo al grado citológico combinado con el tamaño de la tumoración, y establecen el siguiente esquema:

Adenomas = Tumores de Grado I de hasta 1 cm. de diámetro.

Carcinomas = Tumores de Grado I mayores de 3 cm. de diámetro, así como tumores de Grados II y III de cualquier tamaño, incluso menores de 3 cm. de diámetro.

Borderline = Tumores de grado I entre 1 y 3 cm. de diámetro [84].

Debido al hecho de que los adenomas renales se diagnostican en su mayoría en material de autopsias son de poca transcendencia para el enfermo, y sólo cuando su diagnóstico se hace a partir de material quirúrgico su exacta terminología y valor pronóstico adquiere mayor importancia.

No se han descrito manifestaciones clínicas sintomáticas del Adenoma Renal y al ser su hallazgo casual, retrospectivamente, la sintomatología es la de la entidad concomitante que ha dado lugar a la decisión y hecho quirúrgico de nefrectomía.

El Adenoma Renal, que siempre aparece en la corteza renal, macroscópicamente tiene el aspecto de un nódulo dis-

creto, de color amarillo-grisáceo pálido, aparentemente encapsulado y con frecuencia múltiple (Figura 1).

Existen diversas variantes histológicas; algunos tumores consisten en estructuras papilomatosas arborescentes que sobresalen en una cavidad quística. A veces el desarrollo arborescente es muy complicado y las ramas tan abundantes que se produce consolidación evidente del quiste. En estas circunstancias el nódulo puede presentarse como un tumor macizo, constituido por cordones dobles de células. Existen variantes en las que las células se disponen en túbulos, glándulas, cordones y masas completamente indiferenciadas.

Las células son regulares sin anaplasia, cúbicas o poligonales, con límites definidos, núcleo redondo y regular, pequeño y central, y citoplasma por lo general granular y a veces vacuolado. A pesar de su aspecto macroscópico bien delimitado a menudo no se descubre cápsula definida en el estudio microscópico, y, en ocasiones, entre los túbulos renales se proyectan pequeñas prolongaciones de las células tumorales que dan aspecto de invasividad.

Los Adenomas Corticales se confunden a veces con restos suprarrenales que quedan aislados debajo de la cápsula del riñón, lo que dio origen a la hipótesis de Grawitz. Sin embargo, los restos suprarrenales, que suelen estar localizados en el polo superior del riñón, se presentan como placas

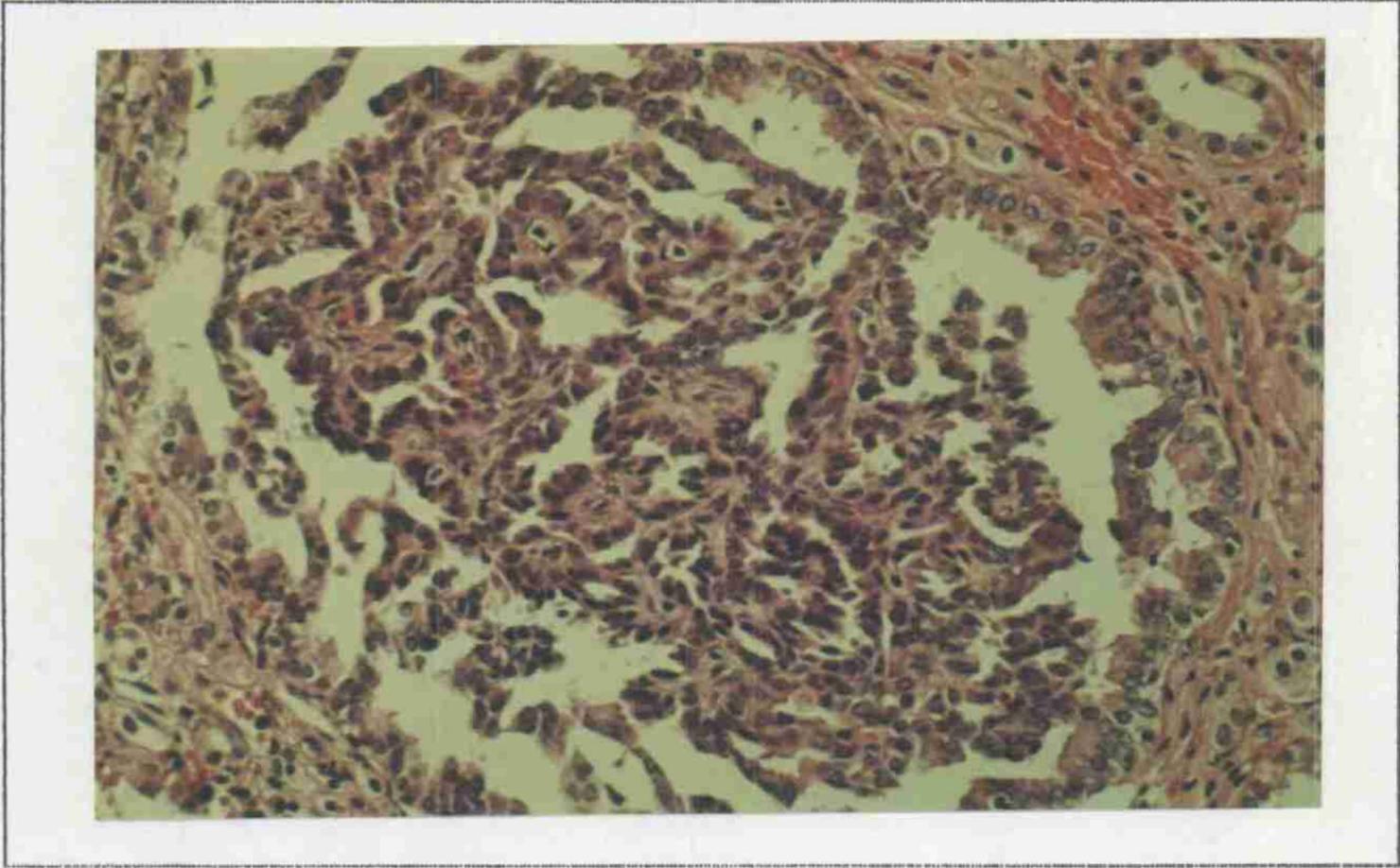


Figura 1.

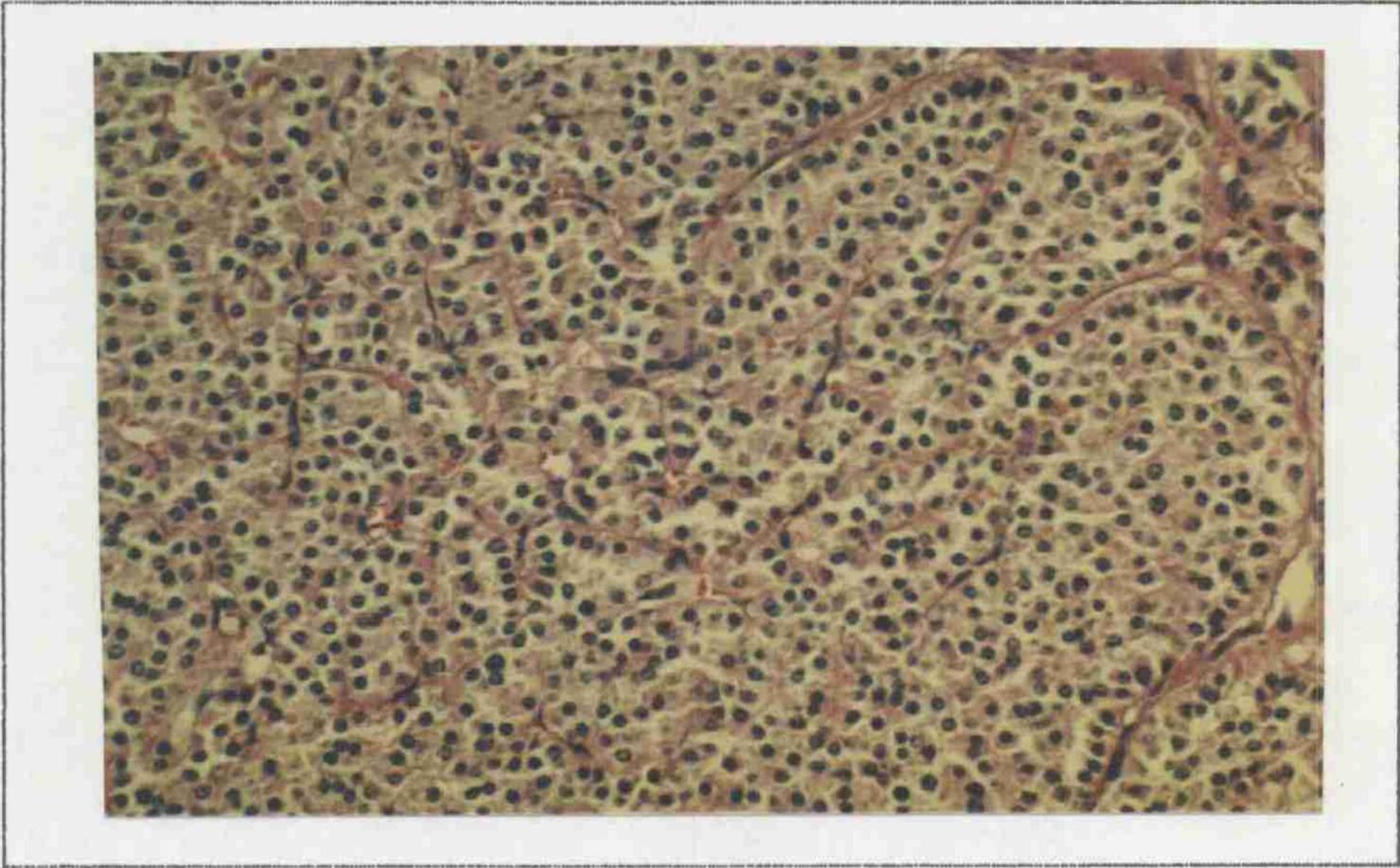


Figura 2.

amarillas planas de 0,5 a 2 cm. de diámetro incluidas en la cápsula o directamente debajo de ella y su disposición celular suele recordar a la de la glándula suprarrenal normal, lo que ayuda a diferenciarlos de los Adenomas Renales [31].

Las características ultraestructurales de las células son semejantes a las de los Adenocarcinomas de Células Renales bien diferenciados. En los Adenomas predomina el tipo de células granulares (96%), mientras que entre los Adenocarcinomas es más común el tipo de células claras (68%).

## A.2. ONCOCITOMA RENAL

El término "Oncocito" fue introducido por Hamperl [37] para definir células epiteliales con citoplasma eosinófilo, finamente granular, y un volumen citoplásmico que excede al de sus células de origen. Ultraestructuralmente su característica más llamativa es la abundancia de mitocondrias [46]. Análisis histoquímicos han revelado un incremento en la actividad de ATPasa y enzimas oxidativas [87]. Hamperl consideró la transformación oncocítica como una metaplasia degenerativa que no impide la división celular, y Tremblay como una enfermedad de las mitocondrias de tipo desconocido [56].

Se define como "Oncocitomas" a las neoplasias de tipo epitelial compuestas enteramente por oncocitos. Se han des-

crito oncocitomas no solamente en el riñón sino en otros muchos órganos; de todos ellos los más comunes son los desarrollados en las glándulas tiroideas y salivares [45,69].

Es difícil y probablemente inexacto definir la incidencia de estos tumores en el riñón. En la serie de Klein y Valensi se encontraron 13 Oncocitomas Renales de un total de 194 casos de Adenocarcinomas Renales diagnosticados entre 1952 y 1975 en el New York University Hospital. Lieber et al. reclasificaron como Oncocitomas Renales 90 casos de un total de 2797 carcinomas renales vistos en la Clínica Mayo entre los años 1950 y 1979. En la serie estudiada por Fairchild et al., en 1983, encontraron que el Oncocitoma Renal supone entre un 3 y un 6% de todos los tumores renales [46]. Se han descrito casos de Oncocitomas Renales bilaterales en ambos riñones y casos de Oncocitomas múltiples en un mismo riñón e incluso en ambos riñones de un mismo enfermo. Estos hallazgos indican una incidencia que oscila entre el 3 y el 9% [75,91].

Las manifestaciones clínicas del Oncocitoma Renal son similares a las del Carcinoma Renal, aunque es menos frecuente la presencia de Hematuria. En el 27% de los pacientes el Oncocitoma se manifiesta como masa palpable. El dolor, que se relaciona con el tamaño de la tumoración, es de aparición tardía y enfermos con tumores que han llegado a medir 7 y 8 cm. de diámetro no han llegado nunca a experimentar dolor. Una gran mayoría de estos tumores fueron encontrados inciden-

talmente en el curso de investigaciones por problemas no relacionados con el riñón o con neoplasias renales. Entre los síntomas menos comunes se han descrito hipertensión, pérdida de peso y fiebre. En los casos publicados, los hombres se han visto afectados el doble de veces que las mujeres; y ocurrió en la misma proporción en el riñón izquierdo que en el derecho. Las edades de presentación van desde los 20 a los 90 años, con mayor incidencia entre los 55 y los 65 años de edad.

Debido al hecho de que tales tumores, que tienen un despreciable índice de malignidad, podrían ser tratados correctamente con una resección renal parcial, se han hecho grandes esfuerzos para identificarlos preoperativamente por medio de estudios radiográficos [67]. No obstante, la realidad es que los patrones radiográficos hasta el momento no han encontrado la suficiente diferencia con el adenocarcinoma renal para permitir un exacto diagnóstico diferencial. Tanto la urografía intravenosa como la ecografía suelen mostrar una lesión ocupante de espacio o tumor renal. En la arteriografía renal selectiva la imagen más común es la que muestra un margen bien circunscrito rodeado de una zona parenquimal densa central con un reflujo vascular en el medio [74]. Weiner y Berstein (1977) describieron una imagen en "rueda dentada". La imagen del TAC según Launtin et al. (1981) muestra un área marcadamente densa y homogénea pero que no es suficientemente distintiva para hacer el diagnóstico diferencial con el ade-

nocarcinoma renal [90].

Macroscópicamente el Oncocitoma Renal tal como fue descrito por Zippel (1942) se presenta como una tumoración redondeada, encapsulada o muy bien delimitada del tejido renal vecino, que puede medir desde 3 hasta más de 12 cm. de diámetro, y que al corte presenta una coloración caoba o amarillo oscuro y muy raramente presenta áreas de hemorragia o necrosis, aunque es frecuente la descripción de una zona central blanquecina cicatricial en la tumoración. No existen signos de invasión de la vena renal ni de la fascia de Gerota [79].

Microscópicamente la neoplasia aparece compuesta enteramente por sábanas o nidos de células oncocíticas típicas con citoplasma marcadamente eosinófilo y granular. Estos gránulos son algo más grandes que los de las células granulares de los Adenocarcinomas de esta variedad [84]. Los núcleos se encuentran mayoritariamente localizados en el centro de la célula y muestran isomorfismo o un grado muy bajo de anisomorfismo. Los límites celulares con frecuencia aparecen indistinguibles; la forma de las células es cúbica o rectangular y, a veces, algo alargada. El volumen del citoplasma es grande, de acuerdo con la definición de "oncocito". No obstante, junto a estos oncocitos típicos y, especialmente, en las áreas centrales de la tumoración suelen encontrarse células con márgenes citoplásmicos más estrechos, la eosinofilia

más débil y cierto grado de anisonucleosis, hipercromasia y polimorfismo. Entre la tumoración pueden encontrarse finos tractos de tejido conectivo y el crecimiento tumoral suele estar delimitado del resto del parénquima renal por una cápsula conectiva bien desarrollada. No se encuentran figuras de mitosis (Figura 2.).

Ultraestructuralmente los Oncocitos se presentan uniformes en su constitución y muestran un sorprendente número de mitocondrias, algunas de las cuales aparecen alargadas o hinchadas. Hay ausencia de vacuolas grasas, lo cual sirve para distinguirlos tanto de las células claras como de las granulares del Adenocarcinoma de Células Renales. Además, tanto el aparato de Golgi como el retículo endoplásmico rugoso, que son prominentes en las células granulares del carcinoma renal, son escasos en los oncocitos. Evidencias de su origen en las células de los túbulos proximales son la presencia de microvilli con invaginaciones de la membrana basal, vesículas pinocíticas, partículas de glucógeno diseminadas y algunos desmosomas [47].

Los análisis de DNA por citometría de flujo hechos en los Oncocitomas Renales muestran un patrón euploide, lo que contrasta con los patrones aneuploides encontrados frecuentemente para los Adenocarcinomas Renales y a los cuales se les ha señalado valor pronóstico. El patrón euploide del Oncocitoma se correspondería con la historia natural de esta tumo-

ración, que a menudo progresa a tamaños considerables pero sólo raramente a invasión y metástasis [10,18,24,29,68,80].

La mayoría de las comunicaciones sobre los Oncocitomas han presupuesto la naturaleza benigna de esta tumoración, debido a la falta de metástasis y a otras características biológicas asociadas con malignidad. Pero, en general, los términos de benignidad y malignidad han venido a tener un significado menos absoluto cuanto más se ha aprendido sobre la variabilidad de la conducta de las neoplasias y ha venido a ser más importante definir su escala biológica potencial que sus términos de benignidad o malignidad. Así, la mayoría de los Oncocitomas de Riñón son extremadamente bien diferenciados por criterios citológicos e histopatológicos y presentan un potencial muy limitado de extenderse fuera del riñón; pero frecuentemente el riñón queda totalmente desplazado por la neoplasia. Así mismo, se han descrito Oncocitomas Renales con un grado citológico II y con características de malignidad, aunque muchas veces quedará la duda de si esto pudiera tratarse de áreas oncocíticas dentro del patrón mixto de los Adenocarcinomas Renales [83].

Teniendo en cuenta estos presupuestos se puede contrastar ahora el Adenocarcinoma de Células Renales con el Oncocitoma Renal: Macroscópicamente el Adenocarcinoma suele presentar una coloración amarillenta-anaranjada, mientras que el Oncocitoma es de color caoba uniforme. El Adenocarcinoma

suele mostrar áreas de hemorragia y necrosis que no suelen verse en los Oncocitomas. Los Oncocitomas son bien circunscritos y a menudo encapsulados, sin observarse signos de infiltración local, órganos vecinos ni ganglios linfáticos regionales.

Microscópicamente los dos tipos de tumoraciones son bien distintas, observándose en los Oncocitomas los típicos Oncocitos con un patrón tubular o alveolar, careciendo de células claras o sarcomatoides o del pleomorfismo observado en los Adenocarcinomas. Ultraestructuralmente las células oncocíticas carecen de las gotas grasas observadas en las células claras así como en las granulares del Adenocarcinoma, y la gran abundancia de mitocondrias de los Oncocitos ayuda a su diagnóstico diferencial [47].

### **A.3. ADENOCARCINOMA DE CELULAS RENALES**

#### **A.3.1. Concepto e Historia**

El Adenocarcinoma de Células Renales se origina de las células epiteliales de los túbulos contorneados proximales. Dentro de esta categoría se excluyen tanto los tumores originados de la pelvis renal como los tumores de origen nefroblástico (Tumor de Wilms). Debido a que la nefrona es de origen mesodérmico se ha cuestionado, en ocasiones, el uso

del término Adenocarcinoma. Pero a pesar de su origen en la capa germinal embrionaria, el túbulo contorneado proximal es morfológica y funcionalmente epitelial y su transformación maligna se describe mejor con el término Adenocarcinoma. No obstante debido a la extrema variabilidad de estructuras histológicas presentes en esta tumoración, a veces es difícil reconocer el patrón adenomatoso; este hecho ha sido el origen de las numerosas confusiones y controversias que se han presentado desde las primeras descripciones de esta tumoración.

La primera descripción que se conoce la hizo König en 1826. Y cincuenta y siete años más tarde Grawitz (1883), siguiendo la tesis de Virchow e influenciado por la teoría de los "restos celulares" de Cohnheim, formula su hipótesis de que los tumores renales epiteliales de células claras derivan de elementos adrenocorticales ectópicos. Esto dio origen al término Hipernefroma o Tumor de Grawitz y más tarde al término de Carcinoma Renal Hipernefroide. En 1893, Sudeck publicó su hipótesis acerca del origen epitelial tubular de esta tumoración. En 1960, Oberling, en modelos experimentales, demostró la similitud ultraestructural de las células del Adenocarcinoma de Células Renales con las de los Túbulos Contorneados Proximales [15,36].

### **A.3.2. Histogénesis y Modelos Experimentales**

Aunque existen en la literatura muy pocas referencias

acerca de Adenocarcinomas Renales espontáneos en animales, hay numerosas publicaciones sobre las formas inducidas por medio de agentes químicos, físicos y virales [30].

La primera referencia de adenocarcinoma inducido experimentalmente por medio de la administración sistémica de un carcinógeno la hicieron Sempronj et al. en 1939 usando beta-antraquinolina en inyecciones subcutáneas en la rata. Posteriormente se han utilizado otros hidrocarburos aromáticos en ratas y ratones, que aunque son también carcinógenos carecen de especificidad renal, causando tumores en muy diversos órganos. Bennington et al. han conseguido adenocarcinomas renales en roedores y pollos por medio de Aminas Aromáticas y Amidas. Estas sustancias no ejercen su efecto carcinogénico de forma directa sino después de su transformación en productos activos en el interior de las células del órgano diana (hígado, riñón, etc.). La misma acción patogénica ejercerían otros compuestos experimentados como la dimetilnitrosamina, cycasin y algunos antibióticos como el Estreptozotocin y Daunomicina que han producido Adenocarcinomas Renales en ratas, aunque no se ha demostrado que produzcan los mismos efectos en el hombre [81].

Tumores renales histológicamente similares al Adenocarcinoma Renal Humano y originándose en los túbulos contorneados proximales han sido inducidos por Kirkman [15] en hamsters machos y hembras gonadectomizadas por administración

prolongada de grandes dosis de estrógenos; su modo de acción es desconocido pero se ha observado que la progesterona exógena inhibe la acción de los estrógenos en hamsters y en algunos casos produce evidente regresión de metástasis de Adenocarcinomas Renales en el hombre y estadísticamente menores beneficios en la mujer.

Así mismo, se han producido Adenocarcinomas Renales en ratas, en todo semejantes al humano, por medio de compuestos de plomo; agentes físicos como radiaciones X o de neutrones; y agentes virales en pollos y sapos; pero para ninguno de estos agentes hay evidencia que demuestre los mismos efectos etiológicos para el Adenocarcinoma de Células Renales Humano [72].

Resumiendo la histiogénesis del Adenocarcinoma de Células Renales Humano, podemos decir que parece ser cierto que verdaderos tumores hipernefrogénicos ocurren muy raramente en el riñón; hay evidencia de que normalmente el Adenocarcinoma Renal en todas sus variantes deriva en principio de los túbulos uriníferos maduros y esto ha quedado demostrado por dos hechos: primero, se ha podido demostrar experimentalmente en animales adultos que los principales tumores epiteliales renales similares a los conocidos en el Hombre pueden ser inducidos por medio de agentes carcinogénicos. Y segundo, según las observaciones de Thoenes et al. [84], en el riñón humano afectado por un adenocarcinoma bien desarrollado se

puede demostrar, en el sistema tubular, existencia de estadios precancerosos y existencia de estadios tempranos de tumores epiteliales renales, cuyas características en parte se corresponden con las del tumor principal y en parte se desvían de él .

### **A.3.3. Epidemiología y Factores Etiológicos**

El Adenocarcinoma de Células Renales representa entre el 2 y 3% de todas las neoplasias malignas. Aproximadamente 15.000 nuevos casos se diagnostican anualmente, y el 30% de estos pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Dentro de los tumores malignos del adulto constituye el 30% del total [54]. Entre todos los tumores malignos primarios del riñón el Adenocarcinoma de Células Renales representa el 75-86%.

Se han descrito Adenocarcinomas Renales en todas las edades, desde los seis meses hasta los 95 años, pero su mayor incidencia parece ocurrir en la sexta década de la vida. En general, su incidencia aumenta con el paso de cada década de la vida, así en los niños sólo forma el 1,5% de todos los tumores renales (siendo el Nefroblastoma el más frecuente), mientras que en adolescentes y adultos supone la gran mayoría de todos los tumores renales [66].

En todos los estudios estadísticos realizados la

afectación por sexos revela un mayor predominio del hombre, del orden de 2 a 3 veces superior al de la mujer en todos los grupos de edades.

Su distribución geográfica es universal, pero no hay estadísticas fiables que permitan discernir una mayor incidencia en unas áreas geográficas que en otras.

Factores hereditarios han sido vistos ocasionalmente tanto en animales como en el hombre, a través de su desarrollo en una misma familia, pero casos de este tipo parecen ser extremadamente raros y pueden ser debidos al mero azar. Más fundamento parece ser que tiene la asociación de Adenocarcinoma Renal con algunas enfermedades hereditarias, como en el caso de la enfermedad de von Hippel-Lindau, en donde se presenta neoplasias renales múltiples sólidas y quísticas.

Múltiples agentes han sido propuestos como factores etiológicos del Adenocarcinoma de Células Renales, y algunos de ellos han sido probados experimentalmente en animales con resultados positivos; no obstante, no hay aún suficiente documentación sobre su incidencia en la raza humana. Este es el caso de ciertos virus oncogénicos que producen Adenocarcinomas renales en sapos y pollos. El posible efecto de las hormonas sexuales se ha sugerido pensando en la observación estadística de que afecta doblemente a hombres que a mujeres, pero otros autores consideran que esto también puede ser de-

bido a diferentes índices de exposición a agentes ocupacionales entre el hombre y la mujer o a diferencia de hábitos, como podría ser el caso del hábito de fumar en el que se ha observado una fuerte relación entre los fumadores de puros y pipas y la aparición de carcinomas renales. Ni agentes químicos, ni físicos, que han producido adenocarcinomas renales de forma experimental en animales, han podido asociarse de forma contundente al Adenocarcinoma de Células Renales Humano [15].

#### **A.3.4. Hallazgos Clínicos, de Laboratorio y Radiográficos**

Los primeros signos y síntomas del Adenocarcinoma de Células Renales no suelen ser urológicos y frecuentemente preceden a los urológicos por meses o años. La triada clásica sintomatológica es la combinación de hematuria, dolor y masa renal. Según las diferentes series se presenta en una amplia proporción que varía entre el 9 y el 70%. Entre los pacientes que muestran esta triada de síntomas, casi el 50% tiene ya metástasis a distancia. Dos de estos tres síntomas se presenta en el 36% de enfermos, y hematuria sólo en el 60% de pacientes, aunque se dan cifras muy dispares en diferentes series publicadas [65,77]. La hematuria suele ser macroscópica y es signo de invasión del sistema renal colector. El dolor es un signo tardío, generalmente es un dolor referido al flanco del lado correspondiente, pero puede presentar manifestaciones muy erráticas y, a veces, aparece en forma de cólicos renales; su aparición se atribuye a distensión de la

cápsula renal o a compresión de estructuras perinefríticas. También varía enormemente, en las diferentes series, la proporción de pacientes que se presenta con una masa renal palpable como primer síntoma, pero suele venir a ser un tercio de los enfermos. Un tumor renal, lo suficientemente grande para ser palpado, en general, indica un estadio avanzado de la enfermedad.

Entre los síntomas y signos no específicos de Adenocarcinoma de Células Renales presentes al comienzo de la enfermedad, se encuentran: fiebre (10-20%), pérdida de peso (15-30%), fatiga (20-40%) y anorexia, náuseas y vómitos (8-14%). Un tercio de los enfermos presenta metástasis en el momento del diagnóstico y sus síntomas más comunes suelen ser: epistaxis, fracturas patológicas, nódulos cutáneos, desórdenes hepáticos y varicocele. Hipertensión arterial se suele asociar con el Adenocarcinoma Renal pero su frecuencia no suele ser mayor a la encontrada en este grupo de edad en personas sin neoplasias renales.

Entre los hallazgos de Laboratorio que más se han señalado figura la policitemia, pero sólo aparece en un 1 a 3% de pacientes, en cambio es mucho más frecuente la anemia (20%). La anemia es de tipo normocrómico normocítico y parece no tener relación con la hematuria. La velocidad de sedimentación globular aparece aumentada en dos tercios de los enfermos y se supone que está en relación con el aumento de

globulinas. Se ha encontrado con frecuencia hipercalcemia, hecho común con otros muchos tumores de muy diverso origen, y por estudios inmunológicos en tejido tumoral se ha demostrado la existencia de una sustancia antigénicamente igual a la parathormona; los niveles de hipercalcemia suelen descender después de la nefrectomía. Otro hallazgo muy común entre estos enfermos es la disfunción hepática, reversible después de la nefrectomía, con incremento de fosfatasas alcalinas, retención de bromosulfostaleinas y bilirrubina indirecta; en el examen histológico se manifiesta por una hepatitis reactiva inespecífica; no se ha podido explicar la correlación entre estos cambios hepáticos y el Adenocarcinoma de Células Renales [15].

Debido a la amplia variedad de síntomas y anormalidades de laboratorio con que se presenta el Adenocarcinoma de Células Renales, la confirmación diagnóstica preoperatoria es fundamentalmente radiológica. La Radiografía Simple de abdomen puede mostrar alteraciones en la sombra renal o menos frecuentemente un agrandamiento generalizado unilateral del riñón afectado, o/y calcificaciones distróficas, pero todos estos signos son muy inespecíficos. Las técnicas de Urografía Intravenosa y Pielografía Retrógrada pueden dirigir a confusiones y es preferible recurrir a la Nefrotomografía para visualizar el parénquima y tumores renales; por esta técnica podemos observar una opacificación en la zona tumoral dependiente de la vascularización del tumor y que puede presentar-

se en tres patrones principales: 1) Opacificación homogénea (masa viable no necrótica); 2) Opacificación desigual con zonas más densas (necrosis parcial); y 3) Area radiolúcida central rodeada por una gruesa zona opacificada (necrosis extensa). La Arteriografía Renal Selectiva nos da una visualización directa de la vascularización renal; en general los Adenocarcinomas de Células Renales son tumores bien vascularizados y puede por este método observarse los vasos sanguíneos tumorales neoformados, lagos de medio de contraste en los espacios vasculares y rápidos shunt arterio-venosos desembocando en la vena renal. La Inyección de Epinefrina durante la arteriografía es una técnica coadyuvante, ya que contrae los vasos sanguíneos normales mientras que los tumorales permanecen dilatados al no responder a la Epinefrina y se observan preferentemente opacificados por el medio de contraste [2]. En manos experimentadas, la Arteriografía Selectiva da una certeza de hasta el 98-99% en el diagnóstico diferencial entre el Adenocarcinoma Renal y Quistes Simples Benignos [51, 78].

La técnica de Ultrasonidos es otra gran ayuda para el diagnóstico que permite diferenciar el Adenocarcinoma de Células Renales de los Quistes Simples, Pielonefritis Crónicas, Nefrosclerosis, Glomerulonefritis, Trombosis y Cálculos Renales. El patrón que se observa en el sonograma es el de una masa renal maciza acústicamente homogénea.

Por medio de la T.A.C. se puede visualizar una masa renal de gran densidad más o menos sólida dependiendo de la existencia de necrosis o/y áreas de quistificación y el estado de la cápsula renal y afectación de estructuras vecinas [67].

Por último mencionar, entre los medios diagnósticos del Adenocarcinoma de Células Renales, la Gammagrafía, de especial valor en el descubrimiento de metástasis de diferente localización.

#### **A.3.5. Anatomía Patológica**

Las características macroscópicas en la pieza de nefrectomía son las de una tumoración que puede asentarse en cualquier parte del riñón, pero que tiene preferencia por el polo superior como lesión unilateral única. Suelen ser masas redondeadas, de un tamaño entre 3 y 15 cm. de diámetro, constituidas por un material amarillento o/y blanco-grisáceo que deforma el contorno renal. Por lo general muestran al corte áreas de necrosis isquémica, focos hemorrágicos y áreas de reblandecimiento. Su contorno suele tener aspecto equívoco de encapsulación, comprimiendo el parénquima renal circundante, pero terminan por emitir prolongaciones al parénquima renal vecino apareciendo nódulos satélites. Al crecer el tumor invade la pelvis y cálices y por último alcanza el ureter. Una de las peculiaridades de la tumoración es la invasión progre-

siva de la vena renal y la extensión hasta la vena cava. A veces la tumoración rompe la cápsula renal infiltrando la grasa perirrenal y la glándula suprarrenal.

Microscópicamente se reconocen diferentes tipos de Adenocarcinomas de Células Renales atendiendo a la apariencia de sus células: de células claras, granulosas, mixto, pleomórficas y fusiformes y oncocíticas (ya descritas) [4]. Esta clasificación morfológica no pretende hacer un paralelismo con sus grados de malignidad.

El tipo de Células Claras se reconoce en las preparaciones con H.E. por tener un citoplasma en gran medida transparente ("vacío"), los límites celulares son generalmente marcados. El núcleo redondo u oval contiene uno o varios nucleolos situados centralmente o en la periferia. El tamaño de la célula puede variar desde aproximadamente el doble del tamaño de la célula epitelial tubular normal a voluminosas células gigantes o/y multinucleadas. En algunos casos se puede observar alrededor del núcleo acúmulos de estructuras intracitoplásmicas con coloración que puede ser basófila o eosinófila. (Figura 3.)

El tipo de Células Granulares se caracteriza por tener un citoplasma que se tiñe de forma difusa con eosina (pero a veces también con hematoxilina), y en el cual se observa una apariencia finamente granular. La microscopía electrónica ha

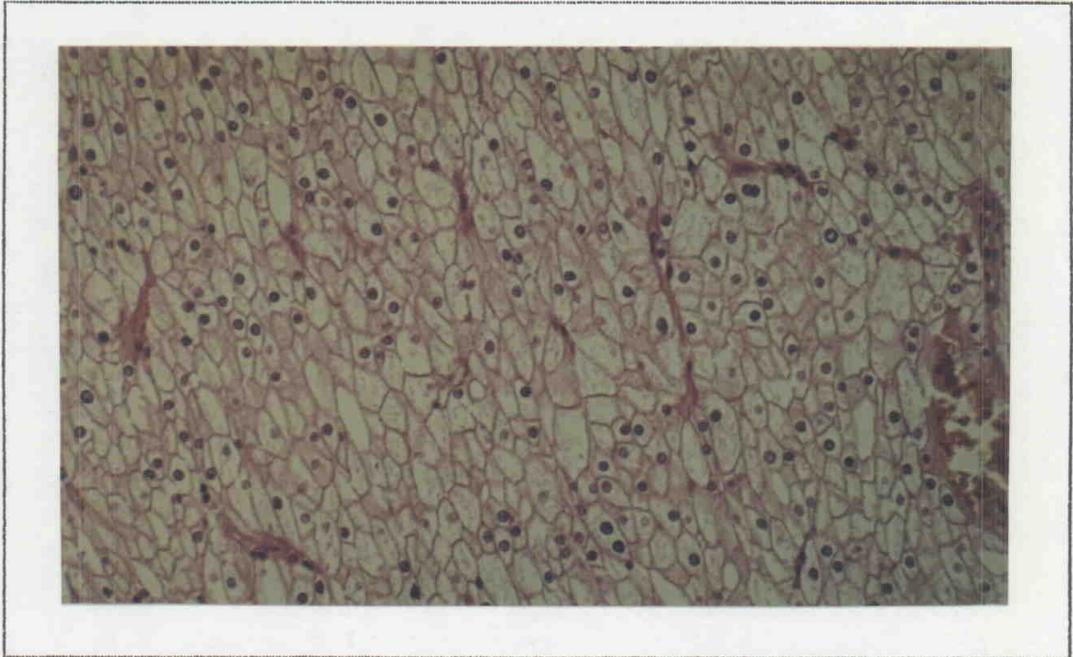


Figura 3.

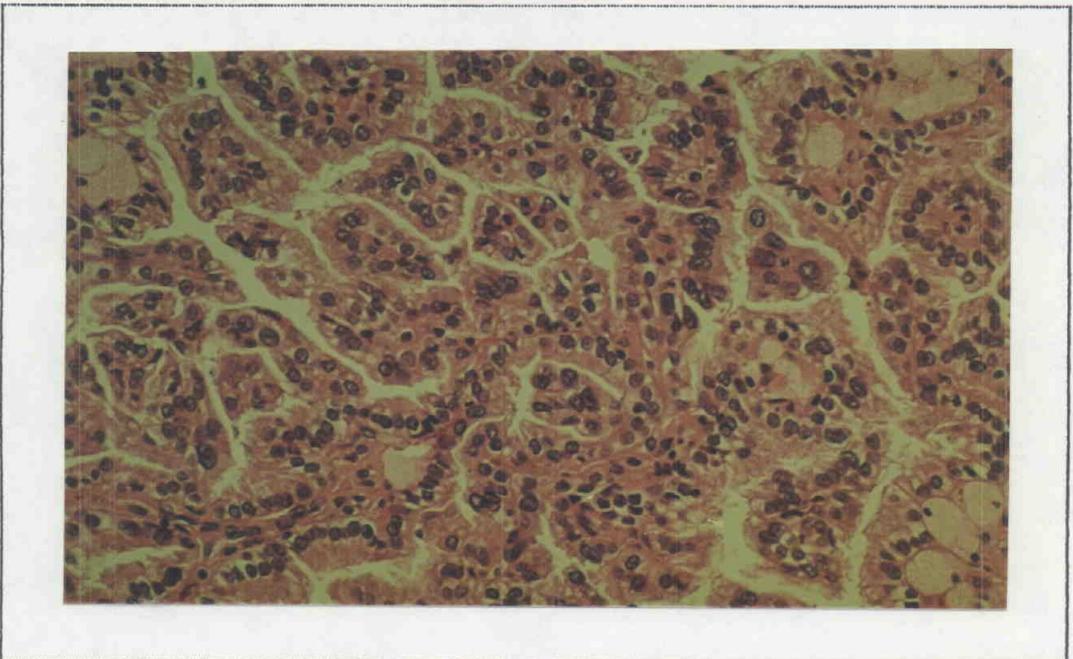


Figura 4.

revelado que esta peculiaridad es debida principalmente a la abundancia en mitocondrias, aunque también contribuyen el ergastoplasma, lisosomas y otros elementos (Figura 4.).

El tipo de Célularidad Mixta incluye células claras y granulares (Figura 5.).

El tipo de Células Pleomórficas o/y Fusiformes es una variante que en principio puede corresponder a cualquiera de los otros tipos ya descritos y puede considerarse una manifestación de diferenciación. La célula fusiforme puede ser pequeña o muy grande, dando aspecto "sarcomatoide". El núcleo único o múltiple, tiene forma alargada o irregular. Dependiendo de su origen celular, el citoplasma es débilmente eosinófilo o fuertemente basófilo e incluso ambas tinciones pueden coincidir en las células pleomórficas, pero casi siempre existiendo una estructura granular (Figura 6.).

En un trabajo reciente [84] se ha tratado de encontrar subdivisiones dentro de estos tipos celulares con la ayuda del microscopio electrónico y tinciones específicas y así se ha descrito el tipo de Células Cromófobas dentro de las células claras, y como subtipos de las células granulosas las subdivisiones en Células Basofílicas y Células Eosinofílicas. Para ello se han tenido también en cuenta los resultados obtenidos en experimentación animal por Bannasch et al. en la producción de tumores renales por medio de nitrosaminas [5, 39].

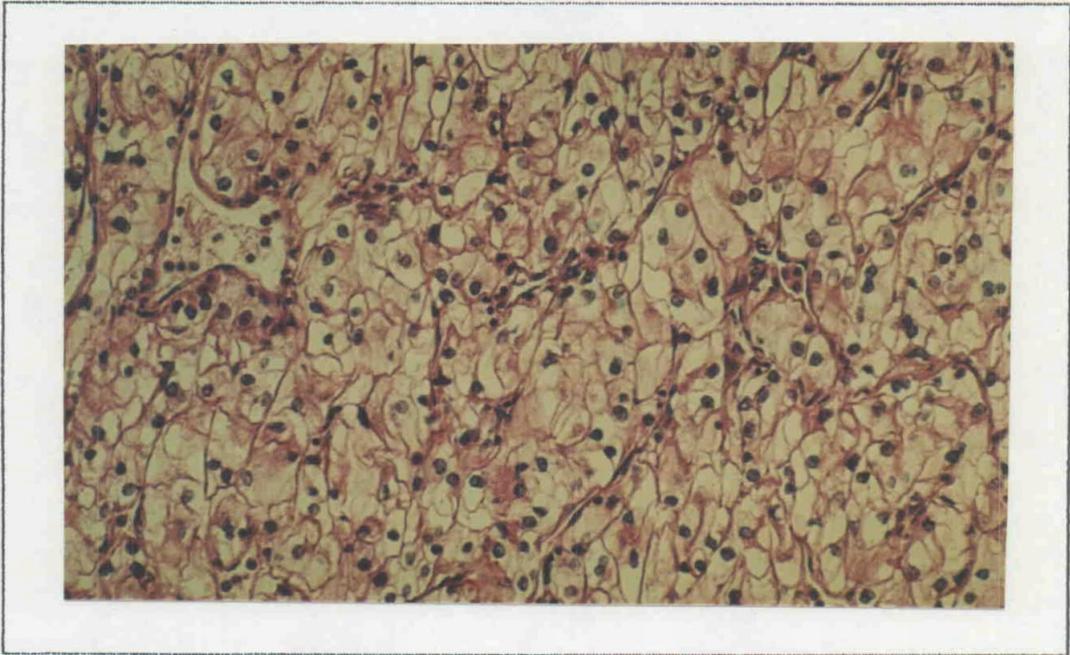


Figura 5.

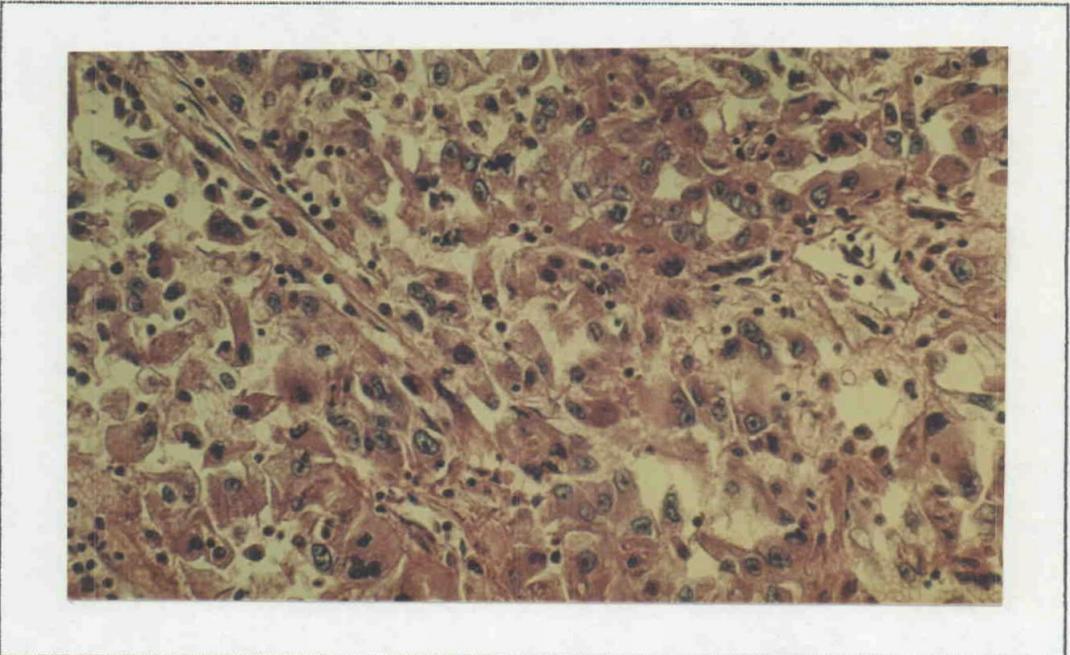


Figura 6.

Las características histológicas de Adenocarcinoma de Células Renales o patrones de crecimiento del epitelio tumoral en relación al estroma son muy variados y pueden reconocerse diferentes tipos: compacto, acinar, tubular, papilar y quístico, siguiendo la clasificación de Thoenes et al. [11, 84].

El patrón compacto lo forman células tumorales muy unidas entre sí, que pueden estar arregladas en hileras (trabecular) o en grandes agregados (sólido); entre ellas pueden encontrarse estrechos septos de estroma con capilares. Puede pensarse que estos patrones de crecimiento derivan del patrón tubular, el cual ha perdido sus luces tubulares debido a la extraordinaria proliferación de las células tumorales.

El patrón acinar se caracteriza por nidos pequeños, redondeados u ovoides, de células tumorales, que recuerda el patrón de crecimiento que se observa en los tumores endocrinos. Este patrón se presenta preferentemente en los Oncocitomas.

El patrón tubular aparece como un epitelio simple o estratificado con una luz redondeada o alargada en su centro y rodeado todo ello por una membrana basal con fibras de colágeno; este patrón imita la estructura de los túbulos renales normales.

El patrón papilar lo forman ejes de tejido conectivo re-

cubiertos por un epitelio simple o estratificado; este patrón deriva del tubular y muy frecuentemente encontramos los dos patrones de crecimiento juntos en el mismo tumor, así como transiciones entre los dos, usándose muy a menudo el término de túbulo-papilar (en otros estudios llamado también glandular).

El patrón quístico se caracteriza por cavidades macroscópicas o microscópicas delimitadas por un epitelio simple o estratificado y una membrana basal; en quistes grandes las cavidades pueden estar separadas unas de otras por septos de tejido conectivo. El quiste puede contener material eosinófilo homogéneo, detritus celulares o/y sangre. Es evidente que el patrón quístico deriva del tubular y también pueden encontrarse ambos juntos en el mismo tumor [11].

En principio los diferentes tipos celulares pueden adoptar cualquiera de estas formas de crecimiento, no obstante, hay relación de preferencia; y así, el tipo de células claras más frecuentemente muestra un patrón de crecimiento sólido o tubular y el tipo de células granulares es más común con los patrones de crecimiento túbulo-papilar y quístico. Las células pleomórficas o/y fusiformes no suelen crecer con patrón específico.

Las características histoquímicas del Adenocarcinoma de Células Renales son la presencia de glucógeno intracitoplás-

mico, que se pone de manifiesto por medio de las tinciones de PAS y PAS-Diastasa; lípidos neutros, que se tiñen con Sudán IV en los cortes congelados; fosfolípidos que se tiñen con Sudán Negro.

Las características ultramicroscópicas del Adenocarcinoma de Células Renales bien diferenciado son iguales e indistinguibles de las que presentan las células de los túbulos contorneados proximales y aparecen igualmente en los Adenomas y Oncocitomas Renales. Consisten en la presencia de ribete en cepillo, formado por microvillis muy juntos unos a otros, vesículas de pinocitosis unidas a la membrana, invaginaciones de la membrana plasmática, y gran abundancia de mitocondrias alargadas y tortuosas. Las células claras contienen gran cantidad de partículas de glucógeno, triglicéridos y fosfolípidos y relativamente pocas mitocondrias. Las células granulares deben su apariencia a una gran cantidad de mitocondrias y un aparato de Golgi y retículo endoplásmico muy desarrollados, aunque también contienen glucógeno y lípidos en pequeña cantidad.

La punción-aspiración con aguja fina preoperatoriamente puede ser de gran valor en el diagnóstico preoperatorio, especialmente para diferenciar entre masas renales quísticas avasculares y carcinomas. El material aspirado de un Adenocarcinoma de Células Renales de tipo quístico contiene sangre no coagulable y un alto contenido en lípidos y por medio de



un Papanicolau se puede demostrar la presencia de células cancerosas [78]. Es más cuestionable el uso de la punción-aspiración para el diagnóstico diferencial entre el Adenocarcinoma y el Oncocitoma o Adenoma, debido al hecho de que el Adenocarcinoma puede estar formado por un patrón en mosaico con áreas oncocíticas, y puede quedar enmascarado aún efectuándose varias tomas, por lo cual es aconsejable que cualquier tumor renal lo suficientemente grande para ser considerado como Adenocarcinoma sea tratado como tal y se realice una nefrectomía radical [83].

#### **A.3.6. Diagnóstico Diferencial**

El diagnóstico diferencial hay que establecerlo fundamentalmente en los casos de patrones sarcomatoides con varios sarcomas renales, aparte de otros tumores primarios de riñón como el Carcinoma de Células Transicionales pleomórfico, Tumor de Wilms y tumores de células claras de origen histiocítico, así como también con otras condiciones no neoplásicas tales como: Malacoplaquia y Pielonefritis Xantogranulomatosa.

En general el Adenocarcinoma de Células Renales de tipo Sarcomatoide puede diferenciarse de otros sarcomas (Rhabdomyosarcoma, Leiomyosarcoma y Fibrosarcoma) por medio de tinciones especiales que revelen la presencia de lípidos intracelulares o fosfolípidos, aunque a veces hay que recurrir a la ayuda del microscopio electrónico para demostrar la pre-

sencia de "ribete en cepillo" e invaginaciones de la membrana plasmática. Pero, por lo general, el tipo Sarcomatoide del Adenocarcinoma de Células Renales suele presentar otras áreas de patrones de células claras o granulosa, cuando se examinan secciones múltiples, que facilitan su diagnóstico [28].

No suele presentar problemas la diferenciación entre el Nefroblastoma y el Adenocarcinoma; el diagnóstico de Nefroblastoma se establece fácilmente por su patrón histológico típico de pequeñas células fusiformes entre una fina trama reticular y áreas focales de túbulos abortivos.

Los tumores de otro origen que más frecuentemente presentan metástasis en el riñón proceden de Mama, Pulmón, Estómago y Ovarios; hay que tener en cuenta que una metástasis renal puede tener su origen en el riñón contralateral [55].

Histológicamente la Malacoplaquia y la Pielonefritis Xantogranulomatosa pueden recordar al tipo de Adenocarcinoma de Células Claras. Estas dos reacciones inflamatorias están formadas por proliferaciones de histiocitos redondeados, con núcleos pequeños, ovales o redondeados, y citoplasma espumoso, claro o eosinófilo. Las lesiones xantogranulomatosas se reconocen por células multinucleadas y depósitos de colesterol, mientras que la malacoplaquia se distingue por la presencia de depósitos de cristales en forma de aguja llamados cuerpos de Michaelis-Gutmann [15].

### A.3.7. Vías de Diseminación y Metástasis

La vía de diseminación principal del Adenocarcinoma de Células Renales es la hemática a través del drenaje venoso del riñón en la vena cava. Mediante esta vía las células tumorales pueden alcanzar por vía retrógrada las estructuras pélvicas, diseminarse por el esqueleto axial por medio de las venas paravertebrales, o alcanzar el corazón y pulmón por medio de la vena cava, y luego a través de la circulación arterial metastatizar en cualquier parte del cuerpo.

En segundo lugar se encuentra la diseminación por vía linfática hacia los ganglios linfáticos regionales y, menos frecuentemente, a los retroperitoneales y mediastínicos.

Se ha señalado también la diseminación por vía linfohematológica debido a la proximidad de los ganglios linfáticos para-aórticos al conducto torácico. La invasión de este conducto permite la llegada de células neoplásicas al corazón derecho y a la circulación pulmonar.

Una de las características del Adenocarcinoma de Células Renales es su tendencia a dar metástasis antes de presentar manifestaciones locales. No es raro que se descubran nódulos metastásicos antes que el tumor primario. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son: pulmón (más del 50%) y huesos (33%); siguen en orden decreciente de frecuencia: gan-

glios linfáticos regionales, hígado y suprarrenales. En una pequeña proporción de casos el tumor primario da metástasis al riñón contralateral. Además de estos sitios frecuentes, se han descrito casos de metástasis en todos los órganos y sitios del cuerpo, a veces en localizaciones tan peculiares como ojos y vagina.

### A.3.8 Hallazgos de Valor Pronóstico

"Muchos autores han tratado de disponer de la posibilidad de juzgar el pronóstico del Adenocarcinoma de Células Renales a la luz de las piezas de nefrectomía.

El tamaño del tumor se considera que tiene un papel importante en esta conexión; cuanto más grande el tumor, peor el pronóstico (Mc Donal & Priestley 1943, Melicow 1944).

Es de importancia la relación macroscópica y microscópica del tumor con los tejidos circundantes. Tumores con un crecimiento infiltrante probado tienen un pronóstico más desfavorable que los tumores circunscritos (Melicow 1944, Beare & Mc Donal 1949, Flocks & Kadesky 1958, Pelkovic 1959).

El crecimiento dentro de la vena renal y de la vena cava caudal se ha encontrado ser un signo de mal pronóstico (Mc Donal & Priestley 1943, Ney 1946, Riches, Griffiths & Thackray 1951).

El tipo celular ha sido estudiado por muchos autores, pero los resultados son contradictorios. No obstante, para la mayoría, el hallazgo de tumores compuestos por células granulares tiene peor pronóstico que los constituidos por células claras (Apitz 1943, Melicow 1944, Masina 1947, Foot, Humphreys & Whitmore 1951, Böttiger 1960, Murphy & Fischbein 1961, Claes 1963). La opinión contraria ha sido señalada por Fryfogle, Dockerty, Clagget & Emmett (1948), que mantuvieron que 'el pronóstico en los adenocarcinomas de células oscuras es de alguna manera mejor que en los hipernefromas'.

Las propiedades histoquímicas de las células cancerosas han sido estudiadas por Böttiger (1960), quien considera que los tumores que contienen células con granulación PAS negativa tienen un pronóstico más pobre.

Muchos autores han tratado de establecer grados de malignidad en el cáncer renal. Hand & Broders (1932) hicieron una división en cuatro grados sobre la base del porcentaje de células diferenciadas. Esta forma de graduación parece ser muy difícil de realizar, ya que resulta muy trabajoso hacer una valoración numérica exacta del contenido de células diferenciadas. Herbut (1952), también, considera esta forma de graduación no fiable y piensa que es de mayor utilidad obtener 'una impresión de conjunto que incluya: apariencia macroscópica, extensión fuera de la cápsula, invasión de la vena renal y presencia o ausencia de metástasis'.

Priestley (1939) sigue la misma forma de graduación de Hand & Broders. Mc Donald & Priestley (1943), basados en la presencia o ausencia de trombo tumoral en la vena renal, encontraron una supervivencia de cinco años en el 29,9% de pacientes con dicha trombosis, en contraste con 55,9% en pacientes sin dicha trombosis" [6].

"Otros autores consideran que es imposible prever el pronóstico a la luz de la morfología del tumor primario. En estos casos parece ser que el material usado ha sido demasiado escaso (Dick & Flint 1951, Throckmorton 1953).

Los resultados de las investigaciones en este campo son en parte contradictorios. Pero parece ser que un bajo grado de diferenciación, predominio de células granulares, signos de crecimiento infiltrativo, incluyendo infiltración en los vasos sanguíneos, son todos factores que, tomados individualmente, indicarían un pronóstico desfavorable" [6,20,61,62].

Arner et al. hacen su propia clasificación de los tumores renales en tres grados:

Grado I : Tumores bien diferenciados y muy bien delimitados de los tejidos vecinos. Supervivencia de 5 años en el 93%.

Grado II : Tumores con moderado grado de diferenciación:

A. Claramente delimitados localmente, pero no necesariamente encapsulados. Supervivencia de 5 años en el 63%.

B. No claramente delimitados, pero sin infiltración difusa, ni muy polimorfos, ni ricos en figuras de mitosis. Supervivencia de 5 años en el 41%.

Grado III: Bajo grado de diferenciación, muy polimorfos, difusamente infiltrantes y tumores con abundante crecimiento dentro de los vasos capilares. Supervivencia de 5 años en el 7% [6].

La importancia del aspecto macroscópico en relación al pronóstico ha sido incorporada en varias clasificaciones por estadios, las cuales se parecen mucho unas a otras y difieren principalmente en la importancia que se le da a la invasión de la vena renal o a la invasión de la grasa perinefrítica. La clasificación por estadios más completa es la de Robson et al. (1969) [70]. En su experiencia la invasión de la grasa perirrenal es menos importante que la invasión de la vena renal y esto se refleja en su clasificación:

Estadio 1 : Tumor confinado al riñón. (Supervivencia a los 5 años 80%).

Estadio 2 : Invasión de la grasa perinefrítica pero con-

finado a la fascia de Gerota. (58%).

Estadio 3 : A. Invasión de la vena renal o de la vena cava. (42%).

B. Metástasis en los ganglios linfáticos regionales. (38%).

C. Invasión de la vena renal o de la vena cava y metástasis en los ganglios linfáticos regionales. (30 %).

Estadio 4 : A. Invasión de órganos adyacentes otros que la glándula suprarrenal. (18%).

B. Metástasis a distancia. No se encontró supervivencia a los 5 años.

Murphy y Mostofi (1965) valoraron el significado pronóstico del tipo de celularidad y encontraron que la supervivencia a los 5 años era mejor en los Adenocarcinomas de Células Claras que en los Granulares; pero no encontraron diferencia significativa en la supervivencia a los 10 y 15 años. También encontraron mayor incidencia de metástasis en los del tipo granular que en los de células claras [60].

Skinner et al. (1971) estudiaron la influencia pronóstica del grado nuclear de las células neoplásicas en las áreas de peor diferenciación de la tumoración y encontraron los siguientes hallazgos:

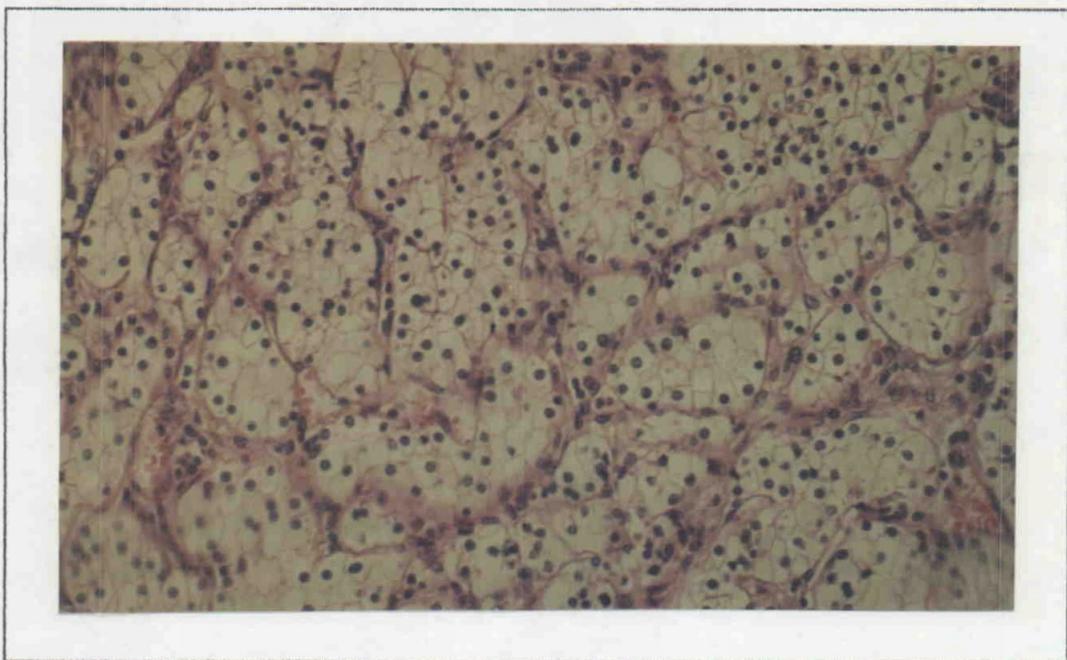


Figura 7.

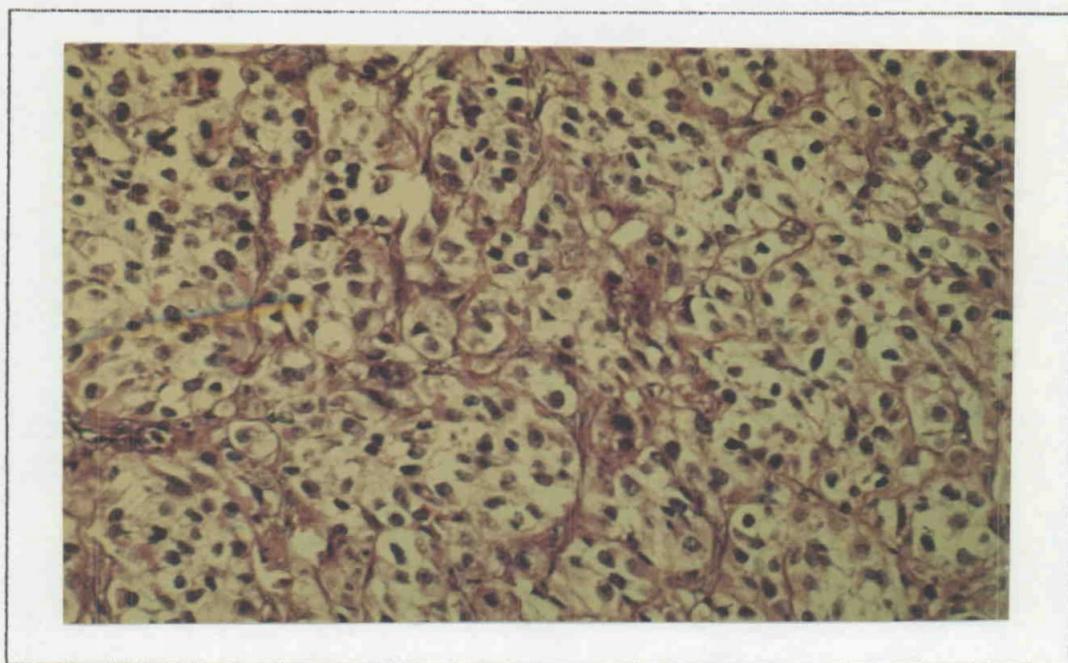


Figura 8.

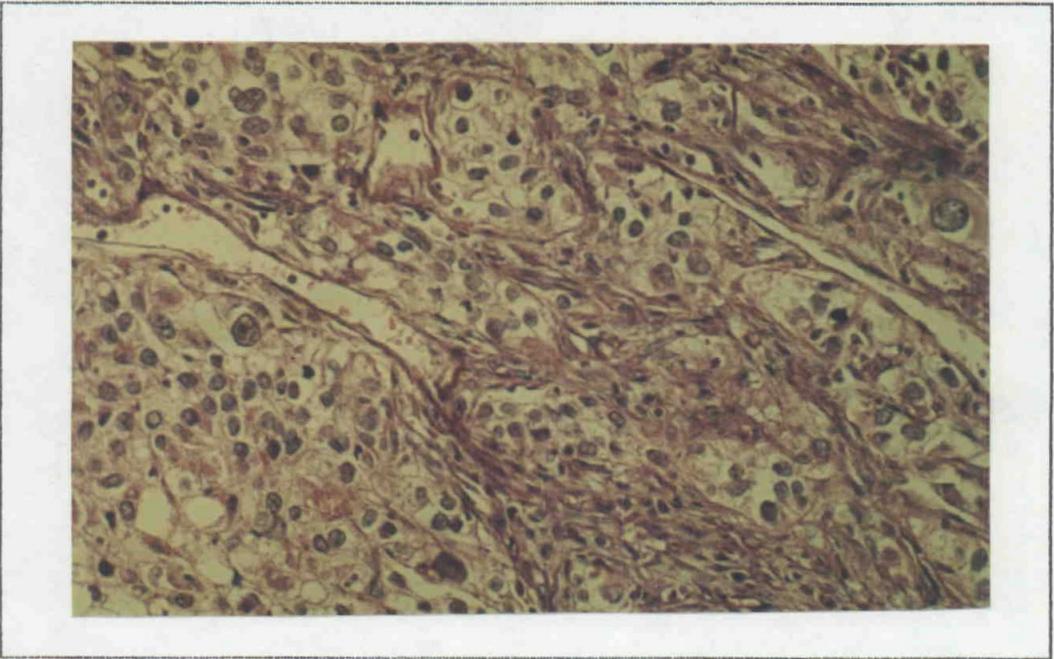


Figura 9.

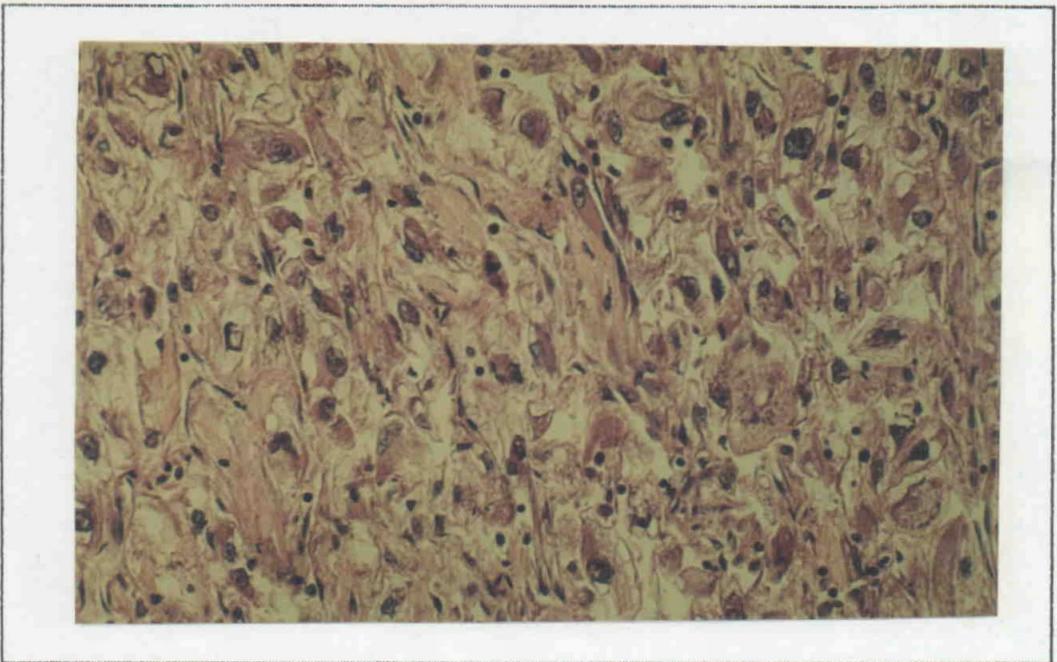


Figura 10.

Grado 1 : Núcleos indistinguibles de los de las células tubulares normales. Supervivencia a los 5 años del 77% (Figura 7.).

Grado 2 : Núcleos ligeramente picnóticos o algo irregulares pero sin nucleolo anormal. Supervivencia a los 5 años del 65% (Figura 8.).

Grado 3 : Núcleos moderadamente alargados, irregulares y pleomórficos, a menudo con gran nucleolo. Supervivencia en 5 años del 56% (Figura 9.).

Grado 4 : Núcleos bizarros, gigantes o múltiples. Supervivencia a los 5 años del 26% (Figura 10.).  
[76].

Semejantes resultados han sido también señalados por Fuhrman y colaboradores en una serie de 157 casos y dan preferencia al valor pronóstico del grado nuclear sobre cualquier otro parámetro [34,82].

Jonas et al. (1985) propusieron en su estudio el esquema pronóstico combinado de Grado Histológico y Estadio, dividiendo a los tumores en tres grupos (siguiendo a Hermanek) : 'buen cáncer', 'cáncer intermedio' y 'mal cáncer' [43].

Bassil et al. (1985) hacen su estudio siguiendo la cla-

sificación de "The International Union Against Cancer" y de el "American Joint Committee for Cancer Staging", y clasifican los cánceres de acuerdo con la extensión anatómica de la enfermedad, fijándose en tres parámetros separadamente: T = extensión del tumor primario, N = estado de los ganglios linfáticos regionales y M = presencia o ausencia de metástasis; a los que en el caso del Adenocarcinoma de Células Renales en su valoración postquirúrgica se le añaden otros dos parámetros, que son G = grado histopatológico y V = invasión venosa. Estos parámetros los clasifican de la siguiente forma:

TX = no se reúnen los requisitos mínimos para su clasificación.

T0 = no hay evidencia de tumor primario.

T1 = tumor pequeño, distorsión o deformidad renal mínima, vasos neoformados circunscritos rodeados por parénquima.

T2 = tumor grande con deformidad o/y agrandamiento del riñón o/y de los cálices renales.

T3a = el tumor invade tejidos perinefríticos.

T3b = el tumor invade la vena renal.

T3c = el tumor invade la vena renal y la vena cava infradiaphragmática.

T3d = el tumor invade la vena renal y la vena cava infra y supradiaphragmática.

T4a = el tumor se extiende a los órganos vecinos o a la pared abdominal.

T4b = extensión intracardiaca.

- NX = no reúne los mínimos requerimientos para su clasificación.
- NO = no hay evidencia de afectación de ganglios linfáticos regionales.
- N1 = afectación de un sólo ganglio linfático regional homolateral.
- N2 = afectación de ganglios linfáticos múltiples, o contralaterales o bilaterales.
- N3 = ganglios linfáticos fijados.
- 
- MX = no se han investigado las metástasis.
- MO = no hay metástasis a distancia conocidas.
- M1 = existen metástasis a distancia.
- 
- VX = no se ha investigado la afectación venosa.
- V0 = las venas no contienen tumor.
- V1 = la vena renal está invadida.
- V2 = la vena cava contiene tumor.
- 
- GX = no se puede determinar el grado de diferenciación histopatológico.
- G1 = alto grado de diferenciación.
- G2 = grado medio de diferenciación.
- G3 = bajo grado de diferenciación o indiferenciado.

Esta clasificación de los tumores renales puede hacerse de forma clínica prequirúrgica ("cTNM") o de forma patológica posquirúrgica ("pTNM") [14].

## B. ESTUDIO MORFOMETRICO DEL CANCER DE RIGON

Las razones para el cada vez mayor interés y entusiasmo por la aplicación de la morfometría en la patología diagnóstica son sus ventajas de objetividad, reproductibilidad y sus posibilidades pronósticas mediante el descubrimiento de factores discriminatorios que escapan al juicio subjetivo [12, 48,49,50].

La palabra "morfometría" etimológicamente significa medida de las formas, pero se usa indiscriminadamente para agrupar diferentes métodos de morfología cuantitativa, como son: morfometría propiamente dicha, planimetría, estereología y contage de elementos (mitosis) [3].

El término planimetría se usa para la valoración de las características de estructuras en un plano bidimensional, aunque estas estructuras en sí mismas no sean bidimensionales; por ejemplo, células y núcleos que vistos al microscopio aparecen como bidimensionales y que aunque no lo sean, su grosor lo despreciamos como irrelevante. En la medición de estas estructuras se usa para definir las, indiscriminadamente, los términos de "morfometría cuantitativa", "planimetría" y "citometría".

La mayoría de los parámetros utilizados en estos métodos están estrechamente relacionados con los parámetros tradicio-

nales usados por el patólogo en la práctica diaria; y así, los parámetros morfométricos que se usan en la morfometría de la patología tumoral son en sí mismos expresiones de la conducta biológica del tumor. En la práctica patológica general se describe normalmente el núcleo de las células malignas como "agrandado y algo irregular", mientras que de hecho los nucleolos están normalmente agrandados. Consecuentemente en la aplicación de la morfometría al estudio diagnóstico es de importancia el área nuclear (tamaño) el perímetro nuclear (tamaño y forma) y los diámetros horizontal y vertical del núcleo (también en relación con el tamaño y forma) [8].

Por medio del estudio morfométrico se ha encontrado en varios tipos de tumores (mama, ovario y linfomas) una buena correlación entre el grado nuclear y pronóstico. Recientemente Tosi et al. realizaron una investigación sobre el valor pronóstico de la morfometría nuclear en los Adenocarcinomas de Células Renales en Estadio I, encontrando diferencias discriminatorias entre los resultados obtenidos para dos grupos pronósticos: los de más de 5 años de supervivencia y los de menos de 5 años de supervivencia. El mayor factor discriminatorio encontrado resultó ser el área nuclear, que es significativamente mayor en los de menos de 5 años de supervivencia. Otro de los parámetros analizados fue el Factor de Elongación:

$$\text{Form Ell} = \frac{\text{diámetro menor}}{\text{diámetro mayor}} \times 1000$$

resultando que en los de más de 5 años de supervivencia los núcleos son más circulares (menos elipsoidales) que en los de menos de 5 años de supervivencia.

Otro de los parámetros analizados fue el Factor de Regularidad de los límites nucleares:

$$\text{Form Ar} = \frac{\text{Area}}{\pi/4 \times \text{diámetro mayor} \times \text{diámetro menor}} \times 1000$$

al que no se le encontró un gran valor discriminatorio estadístico, aunque en general el grupo de casos de tumores renales con un mejor pronóstico mostraron un perímetro nuclear más regular. Concluyendo, que debido a la sencillez de la técnica y a su bajo costo es posible incluir la morfometría de la valoración de las áreas nucleares entre las técnicas de rutina de gran importancia pronóstica [85].

## **II. PLANTEAMIENTO DEL TEMA**

Trescientos cincuenta años después de su muerte, los investigadores siguen descubriendo pruebas que apoyan la clara visión de Cervantes, sobre la Psicología de Adaptación, según el cual "el que está avisado está armado". Por evidente que esto parezca, en la mayoría de las situaciones podremos ayudar a los individuos a adaptarse mejor a sus circunstancias, con sólo proporcionarles la información anticipada sobre lo que les espera. De ahí que, el pronóstico de la enfermedad y su futura evolución sea actualmente del máximo interés en la investigación patológica, tanto para el profesional, que según sus resultados usará sus diferentes armas terapéuticas, como para el enfermo que la padece de lo cual dependerá el futuro encauzamiento de su vida.

Es hoy de común conocimiento entre los estudiosos de la Historia y Antropólogos, el hecho de que las civilizaciones que consiguieron sobrevivir y progresar frente a sus circunstancias históricas fueron aquellas que no sólo pudieron programar su futuro, sino que, además, contaron con los medios necesarios para realizarlo. El punto de partida de todo avance de una sociedad primitiva ha sido siempre el descubrimien-

to de formas de conservación de alimentos y su almacenamiento, que les ha permitido una mayor desenvolvatura para planificar su futuro, y es mi experiencia de años de convivencia con sociedades humanas tecnológicamente atrasadas el haber constatado que la principal causa que les impide salir de su indigencia es su imposibilidad real para poder planificar su futuro.

Asistimos hoy día a un impulso realmente extraordinario en dirección a un cálculo más científico de las probabilidades futuras y aunque nuestros intentos, aún modestos, de hacer previsiones científicas terminen en la obtención de resultados irrelevantes, el sólo esfuerzo nos ayudará a identificar variables claves del cambio, aclarar objetivos y nos obligará a una más cuidadosa valoración de las alternativas posibles a través del discernimiento de diferentes factores etiopatogénicos, ya que la enfermedad no es el resultado de un agente único y específico, sino la interacción de múltiples factores en donde al individuo hay que considerarlo, según la noción ecológica, como parte de un sistema total y en el que su salud depende de múltiples y sutiles parámetros interconectados.

Y es en este contexto y dentro del amplísimo campo de la patología tumoral que se plantea el presente estudio. Por necesidades metodológicas y limitaciones circunstanciales, debido a la amplitud del tema y a su complejidad, a la hora de

escoger el sujeto de estudio se centró en el Adenocarcinoma de Células Renales, que quizás debido al hecho de que sólo forma en las estadísticas más recientes un 2 ó 3% de todos los tumores malignos, ha sido con frecuencia relegado en los grandes estudios sobre patología tumoral, a pesar de que por sus características individuales, idiosincrasia e historia natural (en gran medida desconocida), se le pudiera considerar candidato a ejemplo ideal de tumor maligno por desarrollarse a partir de un órgano específico y tejido específico, por tener un crecimiento latente insidioso, por la particularidad de sus síntomas, sus formas de extensión y crecimiento locales y a distancia y la escasa y corta supervivencia de los enfermos con las terapéuticas actualmente disponibles.

Pero aunque dentro del campo de la patología tumoral, el Adenocarcinoma de Células Renales ocupa un espacio muy limitado, un estudio comprensivo del mismo rebasaría los límites de una tesis doctoral, por lo cual tendremos que limitar este estudio aún mucho más, y por exigencias de la especialidad que ahora nos ocupa, el objeto del estudio se centró en el Diagnóstico Histopatológico del Cáncer Renal y uniendo nuestro estudio al importante movimiento futurologista científico actual y sintiéndonos solidarios con él, trataremos de descubrir el significado pronóstico de diferentes parámetros morfológicos y morfométricos del Adenocarcinoma de Células Renales.

En un primer paso vamos a analizar los resultados estadísticos obtenidos de las historias clínico-quirúrgicas de los enfermos de la muestra de nuestro estudio, que clasificaremos según los diferentes sistemas clásicos de graduación que se han propuesto y compararemos los resultados obtenidos con otros publicados, en otros trabajos precedentes, y así mismo con la conducta biológica de la tumoración en los enfermos de la muestra.

En un segundo paso se hará un estudio morfológico de las preparaciones de archivo de la muestra siguiendo criterios unitarios de clasificación que se cotejarán con la evolución clínica de los enfermos que forman el material de la muestra investigada.

Posteriormente se analizarán los resultados obtenidos del estudio morfométrico de los núcleos de las células tumorales en todos los enfermos; método propuesto como preferente por su objetividad, reproductibilidad y fiabilidad en la valoración pronóstica de la malignidad de muchos otros tumores (linfomas, cáncer de mama, tumores ováricos, etc.) y al que además hay que añadir las ventajas de su rapidez y bajo costo, de gran utilidad en la práctica diaria.

En resumen, nos proponemos mediante el estudio de factores multiparamétricos encontrar criterios de evaluación pronóstica de los tumores epiteliales renales, que permitan es-

tablecer, tanto de forma subjetiva como objetiva, el posible curso de la enfermedad en cada tipo diferente de paciente y encontrar parámetros que puedan orientar las pautas de tratamiento a seguir con los diferentes grupos de enfermos. Así mismo, habrá una evaluación comparativa entre el valor relativo de los diferentes parámetros y una contrastación de nuestros hallazgos con los resultados de otros trabajos ya publicados en la misma línea.

### III. MATERIAL Y METODOS

## A. MATERIAL

### A.1. CASOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Se recogieron 130 casos de enfermos nefrectomizados entre 1975 y 1987 en tres hospitales de Sevilla (Hospital Universitario, Hospital Oncológico y Hospital de Valme), con diagnósticos de tumores epiteliales renales (Adenomas, Oncocitomas y Adenocarcinomas), en los archivos diagnósticos de los Departamentos hospitalarios de Anatomía Patológica.

Se descartaron, por la posibilidad de que las muestras biópsicas no se correspondieran con la morfología de toda la tumoración (y en su caso con la zona de peor pronóstico) debido al polimorfismo existente en este tipo de tumoraciones, los enfermos no nefrectomizados y donde sólo se había hecho biopsia renal en cuña para su diagnóstico.

De estos 130 casos, a su vez, se descartaron para estudio posterior 54 casos por no reunir los siguientes requisitos prefijados que se establecieron para su posible inclusión en el trabajo:

1º) Tener historias clínico-quirúrgicas completas y disponibles en los archivos de los Departamentos respectivos de Cirugía u Oncología.

2º) Existir bloques y preparaciones biópsicas tomadas de las piezas de nefrectomía, en buenas condiciones de conservación, en los archivos de los Departamentos respectivos de Anatomía Patológica.

Algunos de los casos se eliminaron despues del estudio por no confirmarse el diagnóstico definitivo de "tumor epitelial renal" en la revisión hecha por dos anatomopatólogos (caso de tumores altamente indiferenciados). Y finalmente otros de los casos tuvieron que ser desechados debido a encontrarse las preparaciones en estado poco valorable (necrosis) a consecuencia de la embolización terapéutica prequirúrgica del tumor y parénquima renal.

De esta forma se completó la serie de 76 casos de los cuales todos reunían los requisitos prefijados para su inclusión en el trabajo y posibilidades de estudios subsiguientes.

## A.2. HISTORIAS CLINICO-QUIRURGICAS

Las historias clínico-quirúrgicas correspondían al examen diagnóstico de los enfermos que en la mayoría de los casos se había hecho en los propios centros hospitalarios, aunque existían casos de enfermos diagnosticados en otros centros extrahospitalarios y posteriormente remitidos para su tratamiento a alguno de los tres centros hospitalarios de

nuestro estudio. A su llegada al centro hospitalario se les hizo un nuevo examen clínico.

El procedimiento quirúrgico, eventualidades de la operación, casos de muerte perioperatoria e inmediato tratamiento se especificaban en los informes de cirugía.

La evolución posterior de los enfermos y el curso seguido por la enfermedad se recogieron posteriormente, en unos casos, en revisiones periódicas hechas a los enfermos en los propios departamentos quirúrgicos y, en otros casos, de las historias posquirúrgicas de seguimiento realizadas en los Servicios de Oncología de los diferentes hospitales. En estos Servicios también se realizaron seguimientos periódicos de los enfermos, que en algunos casos de buena evolución duraron hasta el término del periodo de estudio del trabajo y en otros casos de mala evolución hasta el momento de la muerte del enfermo. Un número reducido de enfermos se les consideró de "evolución desconocida" por haberse perdido la pista de los mismos al no haber acudido a su cita periódica reseñada en la última visita al hospital y no tenerse constancia de su muerte.

### A.3. INFORMES ANATOMOPATOLOGICOS

Los informes anatomopatológicos originales de cada en-

fermo comprenden, en casi todos ellos, descripciones macroscópicas de las piezas de nefrectomía con referencia al tamaño y extensión local de la tumoración, diagnóstico histopatológico de la neoplasia y del parénquima renal no afectado. En la mayoría de los casos se incluyen descripciones microscópicas de las preparaciones examinadas procedentes de las piezas de nefrectomía.

Los casos que se reseñan de Adenomas Tubulares Renales de tamaño microscópico proceden de hallazgos casuales observados en piezas de nefrectomías realizadas por motivos de otras entidades nosológicas (Pielonefritis, Traumatismos, etc.).

#### A.4. PREPARACIONES DE TEJIDOS

Para el estudio morfológico microscópico se tomaron todos los cristales de las preparaciones existentes, de los distintos casos, en los archivos de los diferentes Servicios de Anatomía Patológica, que en general incluían muestras de tejido tomadas de diferentes partes de la tumoración, así como tejido renal no tumoral, además de secciones de vasos renales y uréter, de la grasa perirrenal y de posibles adenopatías.

De todos los casos existían, al menos, cuatro cortes de

tejido incluidos en parafina de más de 4 micras de grosor, teñidos con Hematoxilina-Eosina. En algunos casos existían cortes con tinciones especiales (PAS, PAS-Diastasa, Sudán III, etc.).

Para el estudio morfométrico se seleccionaron las preparaciones más significativas y se hicieron nuevos cortes de tejido de los bloques originales de parafina. Se cortaron uniformemente a un grosor de 4 micras y se tiñeron con Hematoxilina-Eosina y por medio de la reacción de Feulgen.

## **B. MÉTODOS**

### **B.1. CONFECCION DEL PROTOCOLO**

Con los datos de cada uno de los enfermos se confeccionó un protocolo que constaba de los siguientes apartados: 1) datos de filiación, 2) historia clínico-quirúrgica, 3) descripción macroscópica de la tumoración, 4) descripción microscópica de la tumoración y 5) parámetros morfométricos.

1) Datos de filiación. Los datos que se recogieron en este apartado son los que figuran en el Cuadro 1.

DATOS DE FILIACION:

NOMBRE		SEXO
Nº DE BIOPSIA		EDAD
Nº DE HISTORIA		PROFESION
FECHA DE NACIMIENTO		FECHA DE LA OPERACION
DIAGNOSTICO	ESTADIO	TNM VG

**Cuadro 1.**

2) Historia clínico-quirúrgica. En primer lugar se registraban los principales síntomas y signos de presentación de la enfermedad seguidos de los posibles tratamientos aplicados. En último lugar se recogía la evolución seguida por los enfermos, con el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta el momento de la intervención quirúrgica y con el tiempo de supervivencia de los pacientes después de la intervención. (Cuadros 2., 3. y 4.)

SIGNOS Y SINTOMAS DE PRESENTACION:

HEMATURIA	CAQUEXIA
DOLOR	HIPERTENSION ARTERIAL
MASA PALPABLE	V.S.G. ALTA
FIEBRE	METASTASIS

**Cuadro 2.**

TRATAMIENTO EFECTUADO:

QUIMIOTERAPIA	NEFRECTOMIA
RADIOTERAPIA	TUMORECTOMIA
EMBOLIZACION	EXTIRPACION DE METASTASIS

**Cuadro 3.**

EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD:

ENFERMO VIVO:

ASINTOMATICO  
METASTASIS SOLITARIA  
METASTASIS MULTIPLES  
CON COMPLICACIONES  
CON OTRAS ENFERMEDADES  
DURACION DE LA ENFERMEDAD

ENFERMO MUERTO POR:

CANCER (Tumor Primario)  
METASTASIS  
OTRAS CAUSAS  
CAUSA DESCONOCIDA  
EVOLUCION DESCONOCIDA  
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA

Cuadro 4.

3) Descripción macroscópica de la tumoración. Aparte de la descripción propiamente dicha se incluye la posible infiltración local. (Cuadro 5.)

DESCRIPCION MACROSCOPICA:

LATERALIDAD

Izquierdo

Derecho

TAMAÑO (Diámetro máximo en cm.)

FORMA

Nodular

Quística

Maciza

Papilomatosa

Irregular

COLOR

Amarillento

Gris-blanco

Oscuro (caoba)

Moteado

CONSISTENCIA

Dura

Blanda

Friable

Gelatinosa

Calcificada

ZONAS DE NECROSIS

ZONAS HEMORRAGICAS

INVASION LOCAL

Pelvis renal

Ureter

Vena renal

Vena cava

Cápsula renal

Grasa perirrenal

Cuadro 5.

4) Descripción microscópica de la tumoración. Se incluyen en este apartado tanto las características histológicas como citológicas, haciéndose especial referencia a las características nucleares para establecer el grado de diferenciación nuclear de la tumoración. (Cuadro 6.)

5) Parámetros morfométricos. Datos obtenidos por medio de la medición de los núcleos; se incluyen el Factor de Elongación y el Factor de Regularidad ya descritos anteriormente. Los valores se dan en micras. (Cuadro 7.)

DESCRIPCION MICROSCOPICA	
TUMOR ENCAPSULADO	TAMAÑO DEL NUCLEO
Sí	Pequeño
No	Agrandado
Pseudocápsula	Grande
DISPOCICION CELULAR	Gigante
Glandular	FORMA DEL NUCLEO
Papilar	Redondo y regular
Tubular	Redondeado oval/angular
Quística	Redondeado irregular
Sólida	Fusiforme o/y múltiple
Indiferenciada	MITOSIS (Típicas/Atípicas)
COHESION CELULAR	Ocasionales
Buena	Abundantes
Aceptable	Muy abundantes
Pobre	NUCLEOLO
MORFOLOGIA CELULAR	Indistinguible
Cúbicas	Pequeño
Poligonales	Grande
Fusiformes	Prominente o/y múltiple
HOMOGENEIDAD CELULAR	ESTROMA
Sí	Escaso
No	Abundante
TAMAÑO DE LAS CELULAS	VASCULARIZACION
Pequeñas	Pobre
Grandes	Notable
Gigantes	Profusa
CITOPLASMAS	GRADO NUCLEAR
Claros	I=Iguales a los de las
Vacuolados	células normales.
Granulosos	II=Algo irregulares y
ZONAS HEMORRAGICAS	picnóticos.
MACROFAGOS CON HEMOSIDERINA	III=Grandes, irregulares
REACCION INFLAMATORIA	pleomórficos con nu-
Ausente	cleolos grandes.
Escasa	IV=Bizarros y gigantes.
Abundante	

Cuadro 6.

PARAMETROS MORFOMETRICOS:

AREA MEDIA DE LOS NUCLEOS  
DIAMETRO MAXIMO MEDIO  
DIAMETRO MINIMO MEDIO

FACTOR DE ELONGACION  
FACTOR DE REGULARIDAD

**Cuadro 7.**

Los datos recogidos en los protocolos de cada uno de los enfermos se archivaron posteriormente en un Ordenador IBM por medio de un programa de proceso de datos para su ulterior computerización y estudio estadístico.

Los diagnósticos anatomopatológicos definitivos que se obtuvieron fueron de 7 Adenomas, 2 Oncocitomas y 67 Adenocarcinomas en sus diferentes variedades.

Todos estos pacientes habían sido nefrectomizados, bien por nefrectomía simple o nefrectomía radical; la mayoría de ellos por vía toracoabdominal, cuya técnica implica, en el caso de la nefrectomía radical, el remover totalmente la fascia de Gerota y su contenido, previa ligación de la arteria y venas renales. Además, en la mayoría de los casos, se realizó la disección y limpieza quirúrgica de los ganglios linfáticos posiblemente afectados.

A muchos de estos enfermos se les dio irradiación (cobaltoterapia); algunos preoperatoriamente y a la mayoría posoperatoriamente, habiendo evidencia o no de metástasis.

En algunos casos se dio quimioterapia (citostáticos, hormonoterapia) como terapia coadyuvante a la nefrectomía. La nefrectomía fue realizada en la mayoría de los enfermos con fines curativos y en pocos casos, de enfermos con metástasis evidentes, en el momento del diagnóstico, con fines paliativos. A alguno de los enfermos se le hizo extirpación posterior de metástasis.

La mortalidad operatoria se calculó en base a los enfermos que murieron durante la operación o en periodo inmediato de hospitalización postoperatoria.

## **B.2. ESTUDIO MORFOLOGICO MICROSCOPICO**

El estudio microscópico morfológico de las preparaciones de archivo se hizo en "doble ciego" por medio de dos Anatómopatólogos que desconocían la evolución posterior de los enfermos y el curso tomado por la enfermedad. De esta forma se reclasificaron todos los casos y se estableció el diagnóstico histopatológico definitivo de todas las tumoraciones que resultaron en los 7 Adenomas, 2 Oncocitomas y 67 Adenocarcinomas.

### B.3. ESTUDIO MORFOMETRICO

Para el estudio morfométrico se usaron preparaciones de cortes de tejido incluidos en parafina de 4 micras de grosor y teñidos con Hematoxilina-Eosina, utilizando aquellas muestras de archivo que en el estudio morfológico habían resultado ser más determinantes de la tumoración para cada uno de los casos y tratando de buscar los diferentes campos que en su conjunto dieran una muestra más completa de la tumoración.

Las mediciones se realizaron por medio de un analizador interactivo de imágenes de tipo comercial (KONTRON MOP AM/03). Este aparato consta de un tablero magnético que por medio de un diodo emisor capta imágenes superimpuestas y las trasmite a un microordenador donde se archivan y analizan. El microordenador está equipado con un panel de mandos, que en nuestro material permitió medir las áreas y diámetros nucleares de cien células de cada caso y darnos las medias, medianas y desviaciones standard y la suma total de diferentes tamaños a intervalos prefijados.

Las mediciones se hicieron de las imágenes proyectadas en el tablero magnético por un microscopio de luz con proyector de imágenes (PRADO Universal\*) usando objetivo de inmersión.

En cada caso se midieron 100 núcleos celulares, buscando

aquéllos cuyo perímetro se encontraba íntegro y desechando los superpuestos. Se midieron en primer lugar las áreas nucleares y posteriormente los diámetros máximo y mínimo de cada núcleo y con estos datos, obtenidos los valores medios para cada caso, se hallaron los Factores de Elongación e Irregularidad [85].

#### B.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Para la valoración estadística de los datos obtenidos se efectuó un estudio de homogeneidad entre grupos muestrales atendiendo a variables clínicas y patológicas, respecto a parámetros morfométricos por medio del test no-paramétrico de Kruskal-Wallis [44].

En segundo lugar, se realizó un estudio de correlación entre variables cuantitativas seguido de su correspondiente análisis de regresión.

Por último, se calcularon las tasas de supervivencia acumulada y se compararon sus valores entre los diferentes grupos por medio del método actuarial.

#### **IV. RESULTADOS**

## A. RESULTADOS DESCRIPTIVOS MONOFACTORIALES

### A.1. SEXO Y EDAD

En total se recogieron 76 casos valorables de enfermos nefrectomizados con tumores epiteliales del parénquima renal en los cuales la distribución por sexos resultó ser de cincuenta y un hombres y veinticinco mujeres, y cuyas edades de presentación de la enfermedad estaban comprendidas entre los veinticuatro y los ochenta y nueve años con una edad media de máxima incidencia en los 57.4 años. Cuando se hizo la distribución por sexos se constató que la edad de presentación media en los hombres (55.6 años) fue menor que en las mujeres (61 años) (Tabla I.).

### A.2. PROFESION

La valoración de la profesión de los enfermos analizados no es fiable por no estar bien recogida en las historias clínico-quirúrgicas, así como tampoco se señala el estrato social del que proceden. Esto es especialmente problemático en el grupo de mujeres en que lo que se reseña casi exclusivamente en este apartado es "ama de casa" o "sus labores".

En el grupo de hombres, catorce del total de cincuenta y

uno, eran agricultores (27.5%). Pero ignoramos si este número es mayor o menor que la proporción de la población total dedicada a la Agricultura en la zona de captación de estos tres Hospitales investigados.

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD			
EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
20 - 30	1	0	1
30 - 40	5	2	7
40 - 50	8	1	9
50 - 60	18	8	26
60 - 70	15	10	25
70 - 80	3	2	5
80 - 90	1	2	3
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>25</b>	<b>76</b>
<b>EDAD MEDIA</b>	<b>55.6</b>	<b>61</b>	<b>57.4</b>

Tabla I.

### A.3. SINTOMAS Y SIGNOS DE PRESENTACION

Entre los síntomas y signos de presentación de la enfermedad figuran en primer lugar la tríada considerada como "clásica" en esta Enfermedad: Dolor (51 casos), Hematuria (48 casos) y Masa palpable (21 casos). Aparte de estos tres síntomas es de resaltar la frecuencia con que aparece V.S.G. al-

ta (18 casos), Fiebre (17 casos), Caquexia (16 casos) e Hipertensión Arterial que desapareció tras la nefrectomía (15 casos). En cuatro casos los primeros síntomas de la enfermedad se debieron a la existencia de metástasis sin ninguna manifestación local (Tabla II.).

Dos de los tres síntomas de la tríada clásica se recogieron en 38 casos (50% de enfermos) y los tres síntomas juntos aparecieron en 9 casos (12% de enfermos).

PRESENTACION DE LA ENFERMEDAD		
SINTOMAS Y SIGNOS	Nº	%
Dolor	51	67.1
Hematuria	48	63.1
Masa palpable	21	27.6
V.S.G. alta	18	23.6
Fiebre	17	22.3
Caquexia	16	21.0
Hipertensión	15	19.7
Metástasis	4	5.2

Tabla II.

#### A.4. LATERALIDAD

De los setenta y seis casos, cuarenta y dos se localizaron en el riñón izquierdo y treinta y cuatro en el riñón

derecho. En ninguno de los casos se constató enfermedad bilateral primaria o metastásica.

#### A.5. COMPLICACIONES YATROGENICAS

Entre las complicaciones yatrogénicas que aparecen en las Historias Quirúrgicas la más frecuente, y casi la única que se reseña, es la hemorragia intraoperatoria, que en todos los casos fue resuelta con éxito.

Existen bastantes casos que desarrollaron fístulas de la cicatriz en el periodo postoperatorio y muchos de estos enfermos necesitaron un segundo tratamiento quirúrgico reparativo.

#### A.6. TAMAÑO DE LA TUMORACION

El tamaño de las tumoraciones medidas en las piezas de nefrectomía oscila desde unos pocos milímetros (caso de Adenomas subcapsulares) hasta quince centímetros de diámetro máximo. La mayoría de los casos estaban comprendidos entre los seis y diez centímetros (Tabla III.).

TAMAÑO DEL TUMOR	Nº
≤ 3 cm.	14
3.1 - 5	8
5.1 - 8	18
8.1 - 12	23
> 12 cm.	6
No consta	7
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>

Tabla III.

#### A.7. EXTENSION LOCAL

Por la descripción macroscópica de las piezas de nefrectomía radical que se detalla en los Informes Anatomopatológicos, se constata que la invasión local de las tumoraciones afecta en primer lugar a la Pelvis Renal (11 casos), seguida de la Cápsula Renal (10 casos) y de la Grasa Perirrenal (8 casos). En menor proporción se encuentra afectado el Ureter (4 casos), la Vena Renal (4 casos) y la Vena Cava (1 caso).

En treinta y cinco de los enfermos la tumoración se limitaba al Parénquima Renal exclusivamente. En tres de los casos no se hace mención en los Informes (Tabla IV.).

INVASION LOCAL	Nº	%
Intraparenquimal	35	46.0
Pelvis Renal	11	14.6
Cápsula Renal	10	13.2
Grasa Perirrenal	8	10.6
Uréter	4	5.2
Vena Renal	4	5.2
Vena Cava	1	1.2
No consta	3	4.0
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>	<b>100.0</b>

Tabla IV.

#### A.8. TIPOS CELULARES

De los setenta y seis casos de tumores epiteliales renales sobresale por su incidencia el grupo de los clasificados como Adenocarcinomas de Células Claras (38 casos), seguidos por los de Células Granulares (16 casos). En tres casos se constató una celularidad mixta (claras y granulares). El tipo Sarcomatoide y Anaplásico se encontró también ampliamente representado (10 casos). Dos de los casos fueron clasificados como de células de tipo Oncocítico. Siete casos correspondían a Adenomas Tubulares a los que no se les aplicó la misma clasificación celular (Tabla V.).

TIPOS CELULARES	Nº
Ca. de Cels. Claras	38
Ca. de Cels. Granulares	16
Ca. Mixto (Clars. y Grans.)	3
Ca. Sarcomatoide y Anaplásico	10
Oncocitomas	2
Adenomas	7
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>

Tabla V.

#### A.9. GRADOS NUCLEARES

Morfológicamente se constata que en la división por grados de atipia nuclear la mayoría de los tumores se presentaron en los grados 2 y 3, y en total aparecieron los siguientes números de tumores de cada grupo (Tabla VI.):

GRADO NUCLEAR	Nº
1	9
2	34
3	23
4	10
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>

Tabla VI.

#### A.10. ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

En la división por estadio alcanzado por la enfermedad en el momento de la nefrectomía aparecieron cuarenta y cinco pacientes en Estadio I, ocho en Estadio II, catorce en Estadio III y nueve en Estadio IV (Tabla VII.).

ESTADIO	Nº
I	45
II	8
III	14
IV	9
TOTAL	76

Tabla VII.

#### A.11. EVOLUCION DE LOS ENFERMOS

La distribución de los enfermos para seguir la evolución de la enfermedad se hizo en primer lugar, dividiéndolos entre pacientes vivos, muertos y de evolución desconocida. Los enfermos vivos se subdividieron a su vez teniendo en cuenta su estado actual, y en los muertos se trató de especificar las condiciones que llevaron a la muerte (Tabla VIII.).

EVOLUCION DE LOS ENFERMOS	
Vivo asintomático	30
Vivo con metástasis solitaria	1
Vivo con metástasis múltiples	9
Vivo con complicaciones	1
Vivo con otras enfermedades	16
Muerto por metástasis	15
Muerto por otras causas	3
Evolución desconocida	1
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>

Tabla VIII.

#### A.12. CURSO SEGUIDO POR LA ENFERMEDAD

Se recogieron en este apartado por separado: 1) el número total de enfermos que han superado los cinco años después de la nefrectomía, 2) los que han fallecido antes de cinco años, 3) el número de enfermos vivos con metástasis sin aún haber pasado cinco años después de la nefrectomía, y 4) en el apartado de Otros se recogen los enfermos de evolución desconocida junto con los enfermos vivos pero cuya nefrectomía se realizó hace menos de cinco años (Tabla IX.).

CURSO SEGUIDO POR LA ENFERMEDAD	
Supervivencia mayor de 5 años	15
Supervivencia menor de 5 años	22
Metástasis antes de 5 años	9
Otros	30
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>

Tabla IX.

## B. RESULTADOS MORFOMETRICOS

### B.1. AREA, DIAMETRO, ELONGACION E IRREGULARIDAD

En la Tabla X. se recogen los valores de los distintos parámetros nucleares obtenidos tras la medición de cien núcleos en cada caso. Las áreas y diámetros se expresan en función de la media aritmética, mientras que la elongación e irregularidad nuclear según la ecuación descrita en "Material y Métodos".

Hay que reseñar que los valores obtenidos para el Factor de Irregularidad, aunque válidos para nuestro estudio, no son comparables a los obtenidos por otros autores al haberse utilizado diferente material y método para la estereometría.

Reg. N°	NBIDPSIA	AREANUCLEO	DIAM_MAX	DIAM_MIN	ELONGACION	IRREGULD
1	75D1250IHUS	16.90	5.10	3.80	745.070	1110.308
2	75D1380IHUS	21.20	5.70	3.80	666.667	1246.200
3	75D2802HUS	37.50	7.30	4.60	630.137	1421.874
4	76B41640NC	15.50	6.30	4.00	634.921	783.144
5	76B3797HUS	17.90	7.50	4.30	573.333	706.698
6	76B43220NC	28.00	5.90	3.90	661.017	1549.358
7	77B670HUS	16.00	5.90	3.90	661.017	883.348
8	77B1058HUS	27.00	6.40	4.50	703.125	1193.663
9	77B45720NC	22.20	7.30	4.10	561.644	944.402
10	78B939HUS	24.30	6.40	4.70	734.375	1028.582
11	78B1865HUS	19.20	5.60	4.00	714.286	1091.349
12	78B3328HUS	17.50	6.20	4.10	661.290	876.543
13	78B54720NC	23.10	8.00	5.00	625.000	735.296
14	79B398HUS	24.80	6.80	4.40	647.059	1053.360
15	79B2358HUS	30.30	8.00	4.80	600.000	1004.666
16	79B2640HUS	36.70	7.50	4.90	653.333	1271.508
17	79B3195HUS	22.90	7.10	6.20	873.239	662.363
18	79D3802HUS	16.90	5.40	4.20	777.778	948.753
19	79B4269HUS	24.10	5.80	4.50	775.862	1173.674
20	79B7180NC	21.50	5.50	3.70	672.727	1345.193
21	80B368HUS	44.00	7.80	4.90	628.205	1465.792
22	80B754HUS	18.20	4.80	3.90	812.500	1237.873
23	80B3060NC	46.90	9.00	6.10	677.778	1087.705
24	80B4450NC	23.10	8.60	5.40	627.907	633.330
25	80B4667HUS	20.70	6.90	4.50	652.174	848.827
26	80B5270HUS	22.10	6.30	4.20	666.667	1063.440
27	81B421HUS	21.00	5.90	4.90	830.508	924.872
28	81B1460NC	39.20	8.50	5.10	600.000	1151.350
29	81B1491HUS	28.00	6.10	4.40	721.311	1328.269
30	81B1519HUS	33.60	7.80	4.70	602.564	1166.964
31	81B2748HUS	26.30	6.40	4.60	718.750	1137.440
32	81B3464HUS	15.70	7.90	3.80	481.013	665.885
33	82B226VAL	38.20	7.10	4.40	619.718	1556.908
34	82B2652HUS	19.50	6.20	4.00	645.161	1001.137
35	82B706VAL	27.10	6.50	4.80	738.462	1105.924
36	82B4950HUS	27.90	6.10	4.00	655.738	1455.878
37	83B973HUS	20.10	6.60	4.10	621.212	945.755
38	83B976VAL	24.10	7.40	4.50	608.108	921.474
39	83B3307HUS	27.50	6.60	4.80	727.273	1105.244
40	83B3859HUS	26.50	5.80	4.70	810.345	1237.743
41	83B4042VAL	19.30	6.00	4.00	666.667	1023.898
42	84B424ALI	20.40	5.10	4.60	901.961	1107.166
43	84B1054VAL	27.90	7.00	5.20	742.857	975.918
44	84B1890NC	21.90	6.30	4.40	698.413	1005.915
45	84B3640NC +	19.00	5.60	4.10	732.143	1053.640
46	84B3717HUS	19.20	5.80	5.00	862.069	842.973
47	84B4654VAL	24.80	7.60	4.90	644.737	847.915
48	84B4084HUS	25.40	6.80	4.20	617.647	1132.364
49	84B5230NC	28.70	7.40	4.50	608.108	1097.358
50	84B5396VAL	0.00	0.00	0.00	0.000	0.000
51	84B6958VAL	15.50	6.10	5.80	950.820	557.808
52	84B6078HUS	23.40	6.80	4.70	691.176	932.222
53	85B536HUS	21.40	5.40	3.90	722.222	1293.776
54	85B2734HUS	22.90	8.00	4.90	612.500	743.806
55	85B3285VAL	23.60	7.30	3.90	534.247	1053.444
56	85B3956VAL	26.80	6.30	4.50	714.286	1203.628
57	85B5063VAL	23.80	6.80	4.70	691.176	948.158
58	85B4557HUS	26.00	6.40	3.90	609.375	1326.292
59	85B4581HUS	32.90	6.70	3.70	552.239	1689.779
60	85B5185HUS	42.30	7.10	4.30	605.634	1764.103
61	85B6607VAL	25.40	6.10	3.90	639.344	1359.408
62	85B5240NC	28.70	7.70	5.30	688.312	895.418
63	85B5782IHUS	18.60	4.90	3.60	734.694	1342.533
64	85B8042VAL	17.80	4.60	3.80	826.087	1296.549
65	85B6649HUS	20.10	5.20	4.40	846.154	1118.537
66	85B8094VAL	25.40	6.20	4.10	661.290	1272.239
67	86B319HUS	37.80	5.10	3.80	745.098	2483.410
68	86B2097HUS	22.60	5.40	4.30	796.296	1239.244
69	86B2588HUS	30.60	6.50	4.20	646.154	1427.149
70	86B3183HUS	23.70	7.00	4.50	642.857	957.962
71	86B2570NC	37.90	7.70	5.10	662.338	1228.821
72	86B3981HUS	33.00	6.70	4.90	731.343	1279.834
73	86B5447HUS	32.90	7.40	4.80	648.649	1179.325
74	86B5727HUS	31.90	6.30	4.40	698.413	1465.237
75	86B4750NC	35.20	7.00	5.30	757.143	1208.034
76	86B6397HUS+	17.80	5.80	4.20	724.138	930.365

Tabla X.

### C. ESTUDIO ESTADISTICO DE HOMOGENEIDAD

Se agruparon todos los casos de la serie atendiendo a criterios clínicos y patológicos y se verificó la posible existencia de diferencias significativas entre los grupos así constituidos, respecto a una serie de variables morfométricas como son el área nuclear, elongación e irregularidad mediante el Test H de Kruskal-Wallis.

La única diferencia significativa ha sido registrada entre los grupos formados atendiendo al grado nuclear, respecto al área nuclear ( $P < 0,01$ ) y a la elongación ( $P < 0,001$ ).

Por el contrario, no se ha observado diferencia significativa respecto a ninguno de los parámetros morfométricos considerados entre los subgrupos muestrales constituidos atendiendo al estadio clínico-patológico y al tamaño de la lesión (Tabla XI.).

ESTUDIO DE HOMOGENEIDAD (Test de Kruskal-Wallis)			
Parámetros	ESTADIO	TAMAÑO	GRADO NUCLEAR
AREA NUCLEAR	0.4468	0.4618	6.010E-03 *
ELONGACION	0.1036	0.7128	8.643E-05 *
IRREGULARIDAD	0.4677	0.1626	0.8254

Tabla XI.

## D. ESTUDIO ESTADISTICO DE SUPERVIVENCIAS

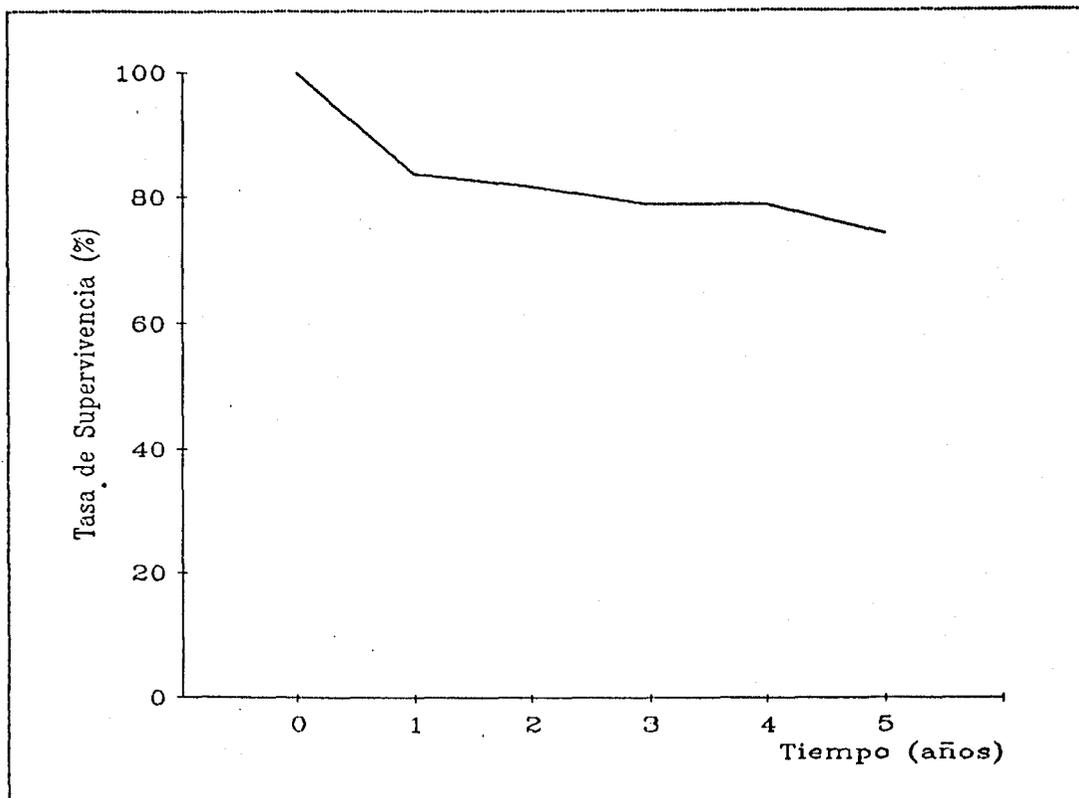
### D.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Aplicando el método actuarial para el cálculo de las tasas de supervivencia acumulada a la totalidad de los 76 casos, se obtiene los valores reflejados en la Tabla XII. y que se expresan en la Gráfica 1.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL		
Intervalo (años)	Prob.de Superv. Condicionada	Prob.de Superv. Acumulada
0 - 1	0.8382	0.8382
1 - 2	0.9759	0.8180
2 - 3	0.9649	0.7893
3 - 4	1.0000	0.7893
4 - 5	0.9412	0.7428

Tabla XII.

(Hay que recordar que la cifra que se obtiene de supervivencia a los 5 años, que aparentemente podría parecer excesivamente alta, es para todos los Tumores Epiteliales Renales incluyendo Adenomas y Oncocitomas, además de los Adenocarcinomas).



Gráfica 1.

## D.2. INFLUENCIA DE DIVERSOS PARAMETROS EN LA SUPERVIVENCIA

En este apartado vamos a agrupar los casos de tumores epiteliales renales atendiendo a diversos parámetros clínicos y morfométricos; calculamos las tasas de supervivencia de los grupos considerados y valoramos la posible influencia de estos parámetros en el pronóstico de la enfermedad.

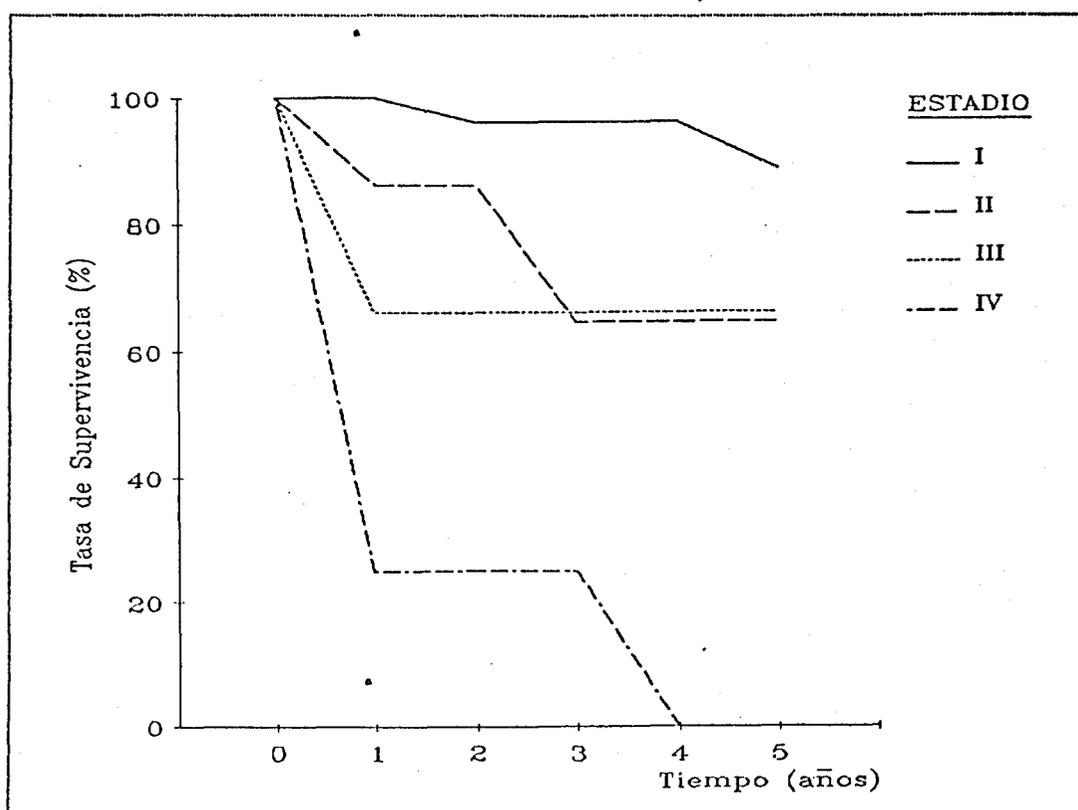
### D.2.1. Estadío de la Enfermedad

Se expresan en la siguiente Tabla XIII. las tasas de su-

pervivencia acumulada por intervalos anuales para los cuatro Estadios Clínicos de la enfermedad y a continuación se muestra su representación gráfica (Gráfica 2.).

Intervalo (años)	Probabilidad de Supervivencia Acumulada			
	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
0 - 1	1.000	0.860	0.660	0.250
1 - 2	0.960	0.860	0.660	0.250
2 - 3	0.960	0.645	0.660	0.250
3 - 4	0.960	0.645	0.660	-
4 - 5	0.886	0.645	0.660	-

Tabla XIII.



Gráfica 2.

En el estudio de comparación entre los diferentes grupos se constata que existen diferencias significativas estadísticamente entre los diferentes Estadios de la enfermedad y se confirma su valor pronóstico.

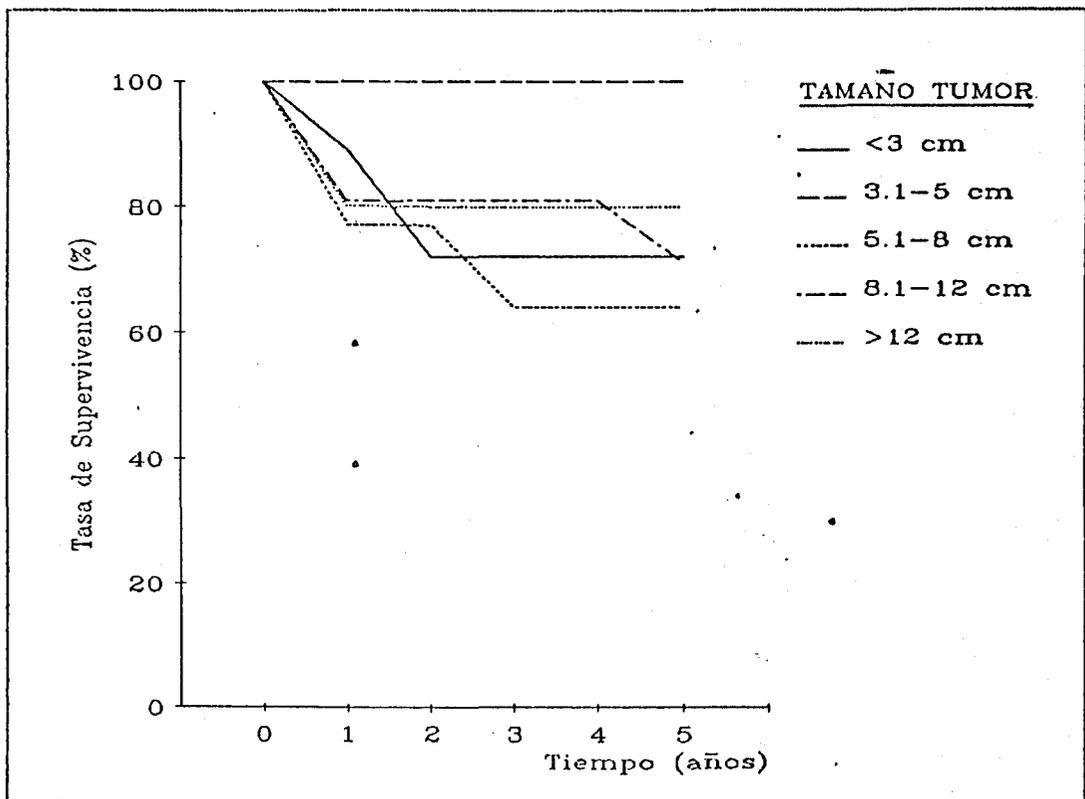
### D.2.2. Tamaño Tumoral

Para calcular las probabilidades de supervivencia acumulada se reagruparon los tamaños de las tumoraciones en cinco categorías que corresponden a la tabla mostrada anteriormente y sus diferentes tasas de supervivencia acumulada se expresan en la siguiente Tabla XIV. y Gráfica 3.

Intervalo (años)	Probabilidad de Supervivencia Acumulada				
	≤ 3cm.	3.1-5cm.	5.1-8cm.	8.1-12cm.	≥ 12cm
0 - 1	0.89	1.00	0.77	0.81	0.80
1 - 2	0.72	1.00	0.77	0.81	0.80
2 - 3	0.72	1.00	0.64	0.81	0.80
3 - 4	0.72	1.00	0.64	0.81	0.80
4 - 5	0.72	1.00	0.64	0.71	0.80

Tabla XIV.

Efectuando el estudio comparativo entre los diferentes grupos de tamaños, no se demuestra influencia estadísticamente significativa de este parámetro sobre el pronóstico de la enfermedad.



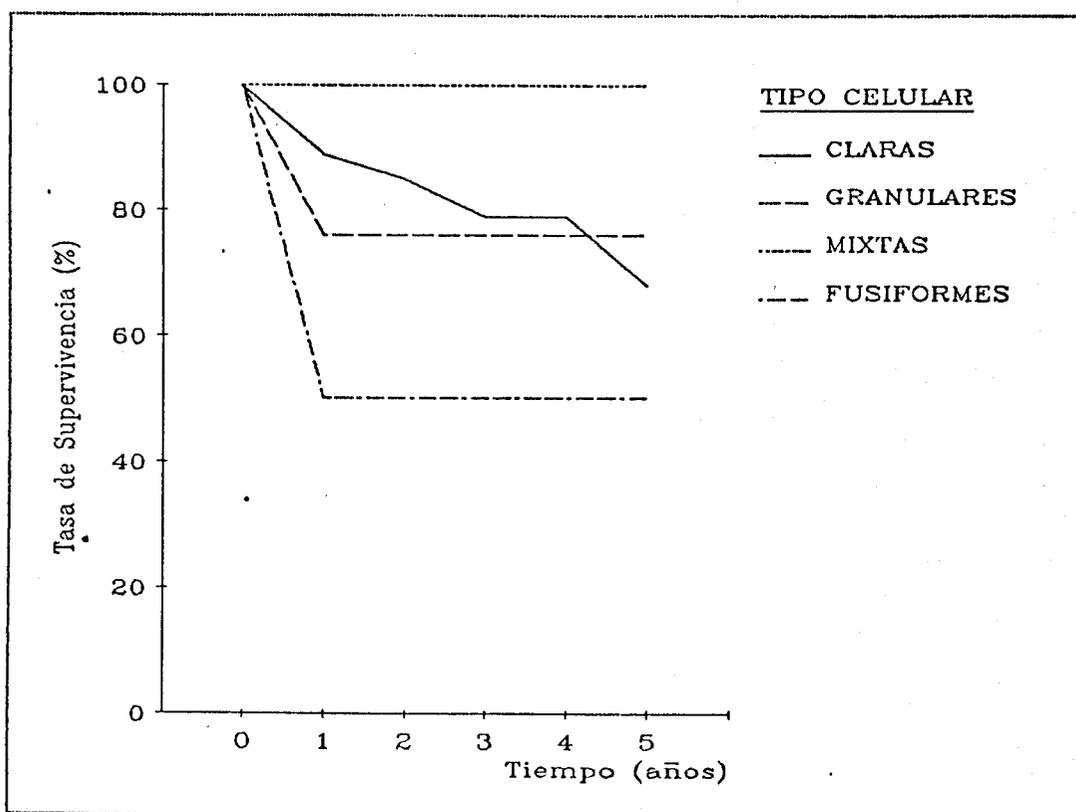
Gráfica 3.

### D.2.3. Tipo Celular

Los tipos celulares de los diferentes tumores se agruparon para el estudio de supervivencia en cuatro grupos que corresponden a C = células claras, G = células granulares, M = mixto (claras y granulares) y F = células fusiformes o sarcomatoide. Los resultados obtenidos para los diferentes intervalos anuales de supervivencia acumulada se expresan en la siguiente Tabla XV. y Gráfica 4.:

Intervalo (años)	Probabilidad de Supervivencia Acumulada			
	C	G	M	F
0 - 1	0.89	0.76	1.00	0.50
1 - 2	0.85	0.76	1.00	0.50
2 - 3	0.79	0.76	1.00	0.50
3 - 4	0.79	0.76	1.00	0.50
4 - 5	0.68	0.76	1.00	0.50

Tabla XV.



Gráfica 4.

El estudio comparativo entre los diferentes grupos de tipos celulares no ha demostrado que exista influencia de este parámetro sobre el pronóstico de la enfermedad.

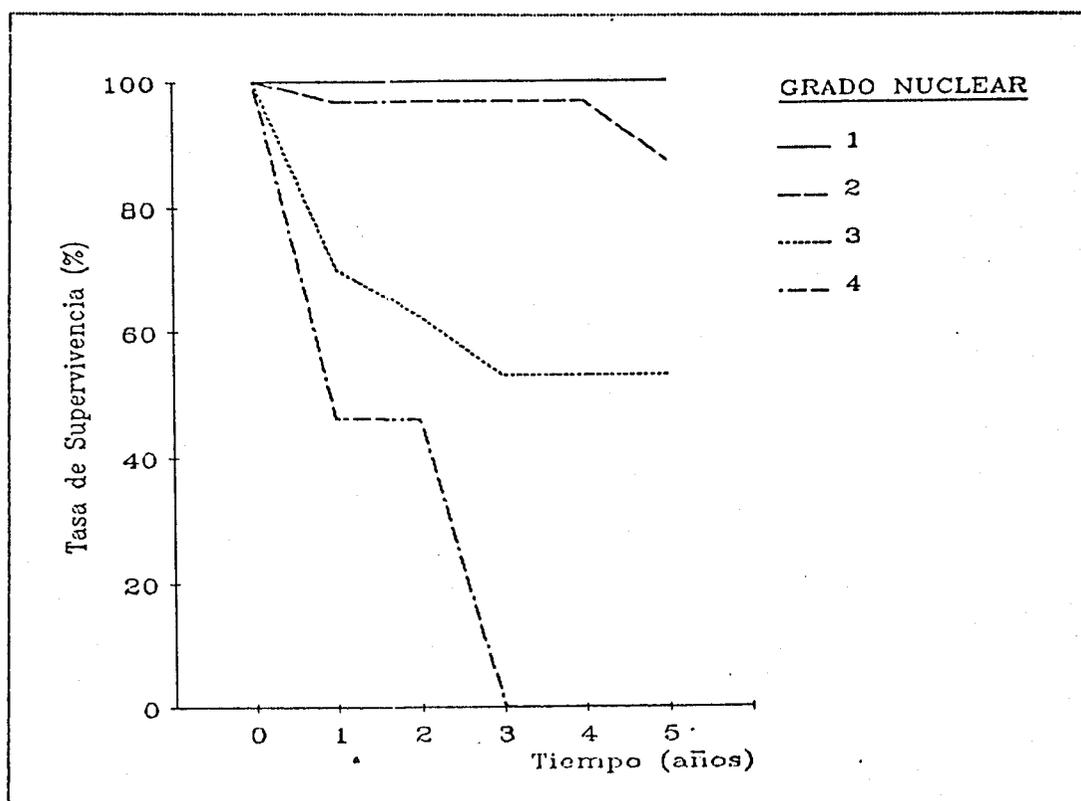
#### D.2.4. Grado Nuclear

Para el estudio de las probabilidades de supervivencia acumulada a intervalos anuales, atendiendo al grado nuclear, se agruparon todos los casos de la serie en cuatro grupos diferentes, correspondientes a los cuatro grados nucleares reseñados anteriormente, y las tasas de valores obtenidos se expresan en la siguiente Tabla XVI. y Gráfica 5.:

Intervalo (años)	Probabilidad de Supervivencia Acumulada			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
0 - 1	1.000	0.968	0.700	0.460
1 - 2	1.000	0.968	0.623	0.460
2 - 3	1.000	0.968	0.530	-
3 - 4	1.000	0.968	0.530	-
4 - 5	1.000	0.873	0.530	-

Tabla XVI.

Efectuado el estudio comparativo de los diferentes grados nucleares y su influencia sobre la supervivencia se comprueba su valor estadístico sobre el pronóstico de la enfermedad.



Gráfica 5.

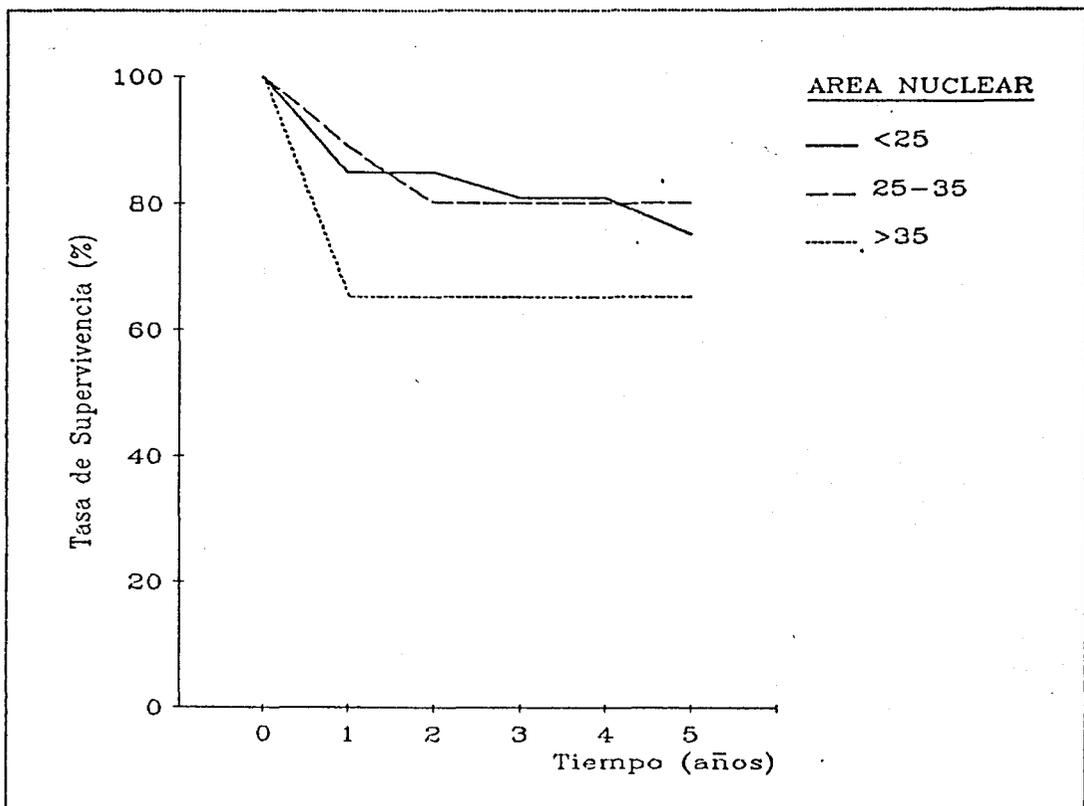
#### D.2.5. Areas Nucleares

Para el estudio de supervivencia atendiendo a las áreas nucleares obtenidas por morfometría se agruparon todas las tumoraciones en tres grupos que correspondían a: 1) tumores con áreas celulares menores de 25 micras cuadradas, 2) tumores con áreas nucleares entre 25 y 35 micras cuadradas y 3) tumores con áreas celulares mayores de 35 micras cuadradas. El total de casos obtenidos en cada grupo fue de 42 casos para el grupo 1); 22 casos para el grupo 2) y 11 casos para el grupo 3). Las tasas obtenidas se expresan en la tabla y gráfica siguientes. Nótese que el total sólo suma 75 casos

debido a que en una de las tumoraciones no se pudo hacer la morfometría por no poderse contar cien células al estar la tumoración necrosada por el embolismo realizado terapéuticamente (Tabla XVII. y Gráfica 6.).

Intervalo (años)	Probabilidad de Supervivencia Acumulada		
	< 25	25-35	> 35
0 - 1	0.85	0.89	0.65
1 - 2	0.85	0.80	0.65
2 - 3	0.81	0.80	0.65
3 - 4	0.81	0.80	0.65
4 - 5	0.75	0.80	0.65

Tabla XVII.



Gráfica 6.

Hecho el estudio comparativo entre los diferentes grupos no se demuestra que exista influencia de este parámetro sobre el pronóstico de la enfermedad.

#### D.2.6. Factor de Elongación Nuclear

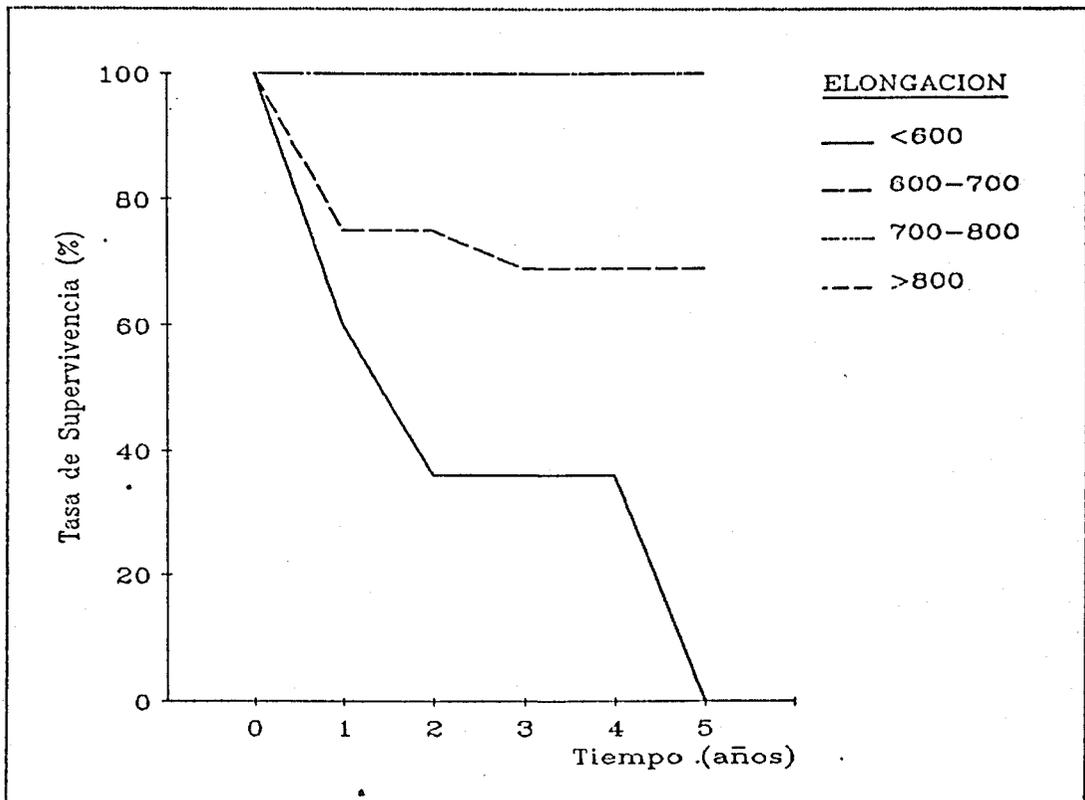
Para el estudio de supervivencias usando como parámetro el Factor de Elongación Nuclear de los diferentes tumores obtenidos por morfometría se agruparon todos los casos en 4 grupos que correspondían a los siguientes valores: grupo 1, Factor de Elongación  $< 600 = 5$  casos; Factor de Elongación entre 600 y 700 = 41 casos; Factor de Elongación entre 700 y 800 = 20 casos y Factor de Elongación  $> 800 = 9$  casos. En la tabla y gráfica siguiente se dan las tasas de valores obtenidos (Tabla XVIII. y Gráfica 7.).

Intervalo (años)	Probabilidad de Supervivencia Acumulada			
	$< 600$	600-700	700-800	$> 800$
0 - 1	0.60	0.75	1.00	1.00
1 - 2	0.36	0.75	1.00	1.00
2 - 3	0.36	0.69	1.00	1.00
3 - 4	0.36	0.69	1.00	1.00
4 - 5	0.00	0.69	1.00	1.00

Tabla XVIII.

Usando como parámetro el Factor de Elongación, existen

diferencias significativas entre los diferentes grupos, en cuanto a su tasa de supervivencia acumulada, para un nivel de  $p < 0.05$ , especialmente viendo el pronóstico a largo plazo (por encima de cuatro años).



Gráfica 7.

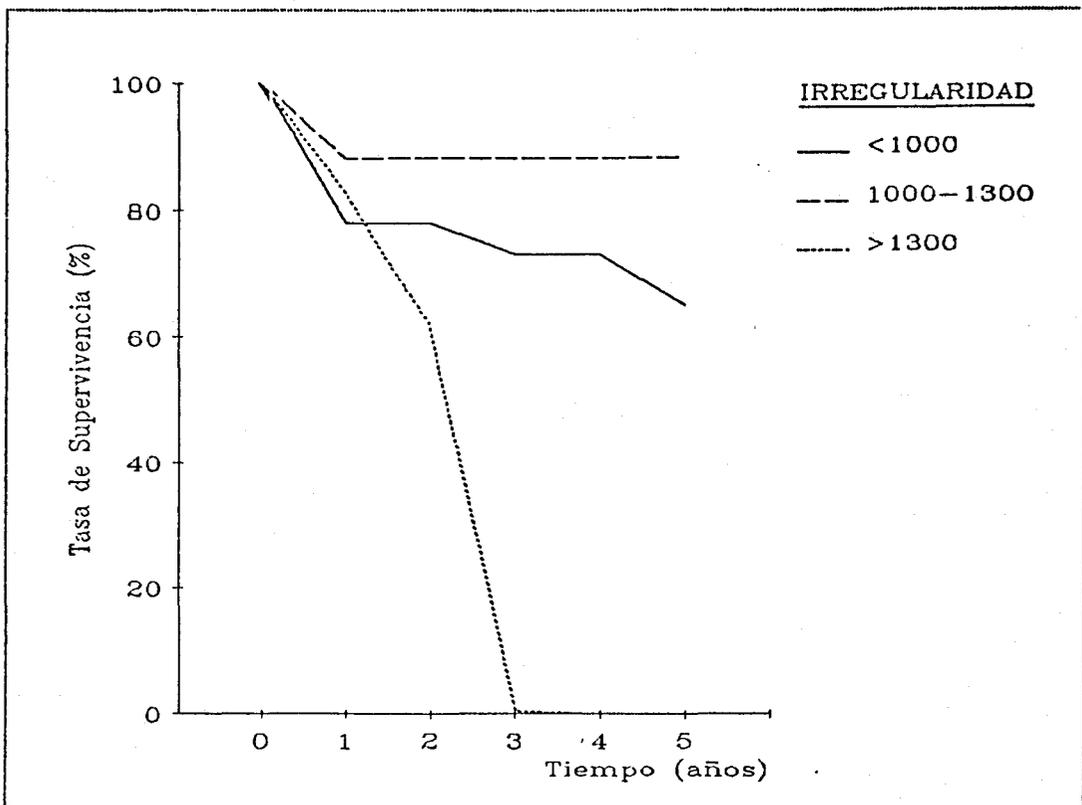
#### D.2.7. Factor de Irregularidad

Para el estudio de probabilidades de supervivencia acumulada usando como parámetro el factor de irregularidad se agruparon todos los casos de tumores epiteliales renales en tres grupos según las siguientes medidas: 1)  $< 1000 = 24$  casos; 2)  $1000-1300 = 37$  casos y 3)  $> 1300 = 14$  casos. En la

siguiente tabla y gráfica se muestran las tasas de valores obtenidos para los diferentes intervalos anuales (Tabla XIX. y Gráfica 8.).

Intervalo (años)	Probabilidad de Supervivencia Acumulada		
	< 1000	1000-1300	> 1300
0 - 1	0.78	0.88	0.83
1 - 2	0.78	0.88	0.62
2 - 3	0.73	0.88	0.00
3 - 4	0.73	0.88	0.00
4 - 5	0.65	0.88	0.00

Tabla XIX.



Gráfica 8.

En el estudio de comparación entre los diferentes grupos no se constata que existan diferencias significativas en cuanto a la influencia de este parámetro en el pronóstico de la enfermedad.

#### E. CORRELACION ENTRE PARAMETROS MORFOMETRICOS

En la Tabla XX. se recoge la matriz de correlación entre las variables morfométricas consideradas para la serie completa de 75 casos. Todos los coeficientes de correlación han resultado ser significativos, con excepción de los que se recogen, por un lado, entre el tiempo de supervivencia y los diámetros nucleares y el factor de elongación y, por otro lado, entre elongación e irregularidad.

CORRELACION ENTRE PARAMETROS MORFOMETRICOS						
	TIEMPO	AREA NU	DIA.MAX	DIA.MIN	ELONGAC	IRREGUL
TIEMPO	1.000					
AREA NU	0.398	1.000				
DIA.MAX	0.203	0.519	1.000			
DIA.MIN	0.100	0.374	0.579	1.000		
ELONGAC	0.140	0.264	0.608	0.286	1.000	
IRREGUL	0.272	0.575	0.294	0.386	0.045	1.000
Valor crítico de r (ensayo bilateral, $p < 0.005$ ) = $\pm 0.22701$						

Tabla XX.

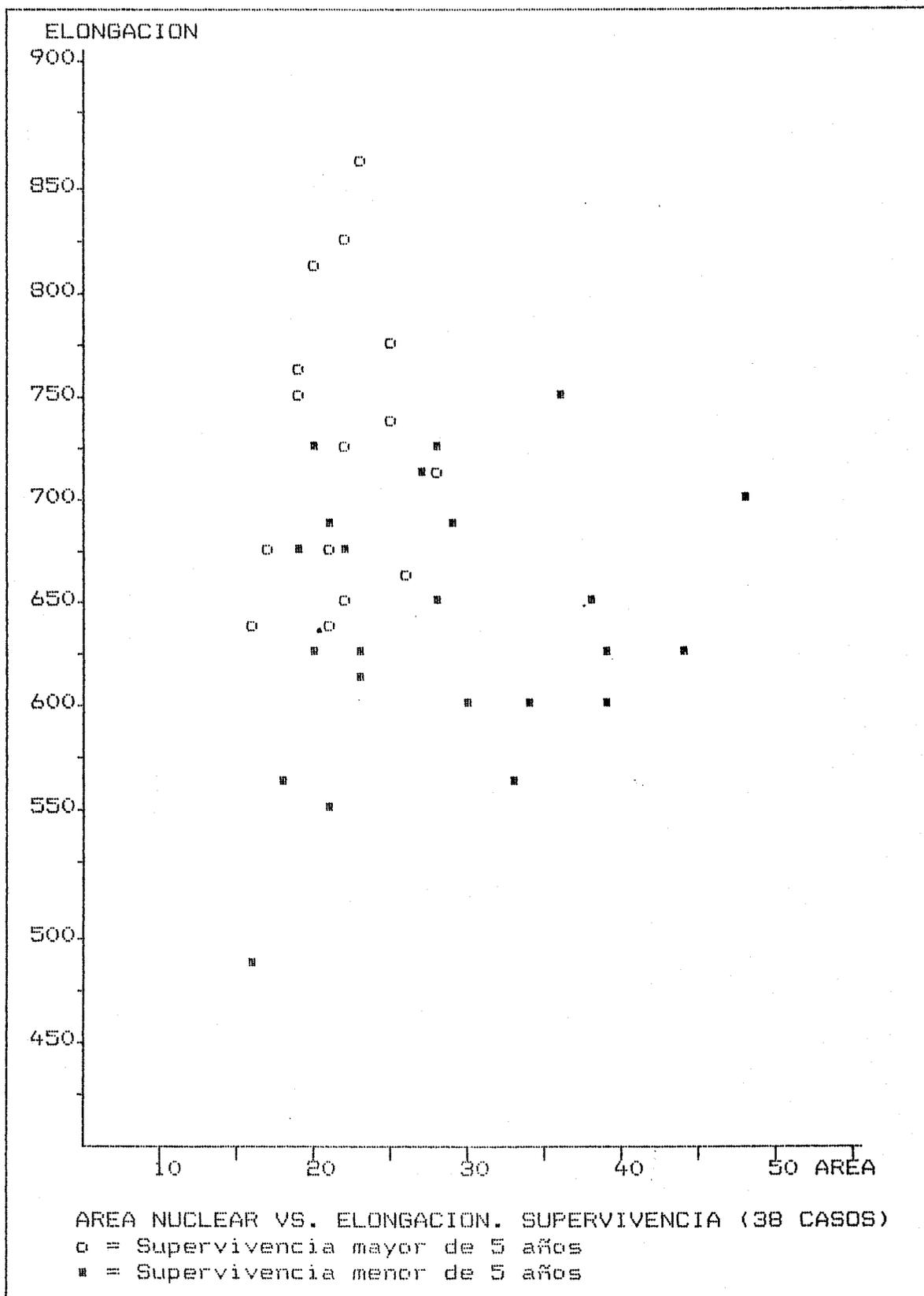
Desglosada la serie de 75 casos atendiendo a variables clínico-patológicas, no se han demostrado diferencias entre los grupos formados en cuanto a los valores de estos coeficientes.

## **E.1. DIAGRAMAS DE DISPERSION**

Para realizar los diagramas de dispersión se atendió, en primer lugar, a seguir los parámetros numéricos morfométricos que en el estudio estadístico probaron a tener un mejor índice de discriminación, eligiéndose así los de áreas nucleares y elongación de los núcleos y estos fueron contrastados con parámetros clínico y patológicos como son la supervivencia de los enfermos, el estadio de la enfermedad y el grado nuclear de la tumoración. En todos ellos se observa que los valores puntuales de los distintos grupos se solapan.

### **E.1.1. Supervivencia de los Enfermos**

Para observar la dispersión en la supervivencia de los enfermos, contrastada con el área y elongación nuclear de la tumoración se dividieron los pacientes en dos grupos; por un lado, aquéllos cuya supervivencia después de la nefrectomía fue mayor de cinco años (15 casos) y el otro grupo aquéllos enfermos que fallecieron antes de los cinco años después de la nefrectomía (22 casos). Su diagrama de dispersión se muestra en la Gráfica 9.



Gráfica 9.





## V. DISCUSSION

En los estudios efectuados hasta ahora sobre los tumores epiteliales renales, los Adenocarcinomas de Células Renales aparecen con una mayor incidencia en hombres que en mujeres en una proporción de 2:1 [1,6,13,15,70,78] en todos los grupos de edades; aunque algunos autores sugieren que la incidencia sería aun mayor, de 3:1 [15], si se compara con la proporción de sexos entre hombres y mujeres para la población total; ya que existe mayor número de mujeres sobre todo en los grupos de edades más viejos.

En los estudios realizados para los Oncocitomas Renales [47] aparecen también en igual proporción de 2:1; aunque algún autor ha encontrado igual incidencia entre hombres y mujeres [23,46].

En nuestra serie de 76 casos de tumores epiteliales renales (incluyendo Adenomas, Oncocitomas y Adenocarcinomas), aparecieron 51 hombres y 25 mujeres, lo que concuerda con los resultados obtenidos en anteriores estudios. No son valora- bles los resultados obtenidos en nuestro trabajo para los Oncocitomas individualmente al existir solamente dos casos (los

dos de los cuales fueron hombres). De los siete de nuestros casos clasificados como Adenomas seis fueron hombres y uno mujer.

Se ha encontrado Adenocarcinomas de Células Renales en todos los grupos de edades [6,15,34,70] coincidiendo todos los estudios en hallar una mayor frecuencia de aparición entre los grupos de edades 50-60 y 60-70 años, tanto para hombres como para mujeres; e idénticos resultados aparecen en nuestros enfermos, hallándose la mayor incidencia para hombres a los 55.6 años y algo más viejo para las mujeres, 61 años. Los casos extremos estuvieron en los 23 y en los 84 años. No aparece en nuestro estudio ningún caso en la infancia como están descritos en la literatura [27,73].

No aparecen en la literatura consultada estudios de valor sobre la incidencia comparativa del Adenocarcinoma Renal en diferentes profesiones y actividades; aunque sí que se encuentran referencias que muestran su mayor incidencia de aparición en pacientes fumadores, especialmente de puros y pipa [17], e incluso a ello atribuyen la mayor frecuencia de afectación en hombres que en mujeres, al hallarse el hábito de fumar más extendido en el sexo masculino que en el femenino.

De la valoración de las historias clínicas de nuestros enfermos tampoco podemos sacar deducciones concluyentes sobre sus profesiones y actividades al no encontrarse recogidas con

detalle. Ya se ha hecho mención anteriormente a la frecuencia con que aparece la profesión de agricultor (25.7% de hombres) señalando que ignoramos la proporción de la población total dedicada a la agricultura en la zona de captación de los Hospitales incluidos en nuestro estudio. En nuestras historias clínicas aparecen 32 hombres fumadores (62.7%), sin especificarse el tipo de tabaco que consumen; en las historias clínicas de mujeres no se hace mención al hábito de fumar.

Los hallazgos clínicos en los tumores epiteliales renales, tanto para los Carcinomas como para los Oncocitomas, suelen ser tardíos, los síntomas de presentación de la enfermedad muy variados y en la mayoría de los casos, cuando se ponen de manifiesto los síntomas más característicos de la enfermedad, ésta suele ya estar en un estadio avanzado [19].

El dolor referido al flanco correspondiente, en los diferentes estudios publicados aparece con una incidencia entre el 20 y 40% [15,43,47,77], mientras que la Hematuria es el síntoma más frecuente (hasta el 70%).

De los datos clínicos de nuestros enfermos se deduce que el Dolor (67.1%) es ligeramente más frecuente que la Hematuria (63.1%), aunque el dolor es muy inespecífico, a veces de tipo cólico y a veces de tipo continuo y referido unas veces al abdomen y en otros casos a la parrilla costal, de tal forma que puede simular muchos otros tipos de condiciones.

Sí que coinciden nuestros resultados con anteriores publicaciones en la incidencia de presentación de otros síntomas (Masa palpable = 27.6%), así como en la incidencia de presentación juntos de los tres síntomas de la tríada considerada como clásica (Dolor, Hematuria y Masa palpable) que en nuestras historias clínicas se recogió en el 12% de los casos. Lo mismo es verdad para la presentación de la enfermedad con síntomas en relación con la existencia de metástasis, como primeros signos y síntomas de la enfermedad, que se recoge en el 5.2% de los casos.

Se ha escrito mucho sobre la Policitemia como signo característico del Adenocarcinoma Renal [22,58,78.93, pero en todos los estudios efectuados hasta ahora aparece mucho más frecuentemente la Anemia en la presentación de la enfermedad, que en nuestros casos se constató en el 21% de los enfermos.

En las series publicadas en la literatura, en donde se hace mención [6,15], los Adenocarcinomas aparecen indistintamente en el riñón derecho o en el izquierdo. En nuestra serie la incidencia es ligeramente mayor en el riñón izquierdo, 42 casos (55.3%), que en el derecho, 34 casos (44.7%), sin que la diferencia sea significativa estadísticamente. No recogimos ningún caso de bilateralidad como se encuentran descritos en la literatura [55], casos que por otro lado se pone en duda si son auténticos tumores primarios o metastásicos [15], ya que aun pequeños tumores pueden metastatizar e incluso

presentar características histológicas diferentes debido al polimorfismo de estas tumoraciones. Tampoco se presentan en nuestros enfermos casos de metástasis en el riñón contralateral.

La mortalidad operatoria de la Nefrectomía Radical para los Adenocarcinomas de Células Renales se cifra en el 3.3% [70], siendo la complicación más frecuente la Hemorragia Intraoperatoria.

También en nuestras Historias Clínicas se cita esta complicación como la más frecuente, pero en todos los casos se resolvió favorablemente. La mortalidad perioperatoria de nuestros casos fue del 3.9% y en todos ellos se mencionan complicaciones pleuropulmonares con insuficiencia respiratoria (en uno de los casos había evidencia de metástasis pulmonares).

Hemos recogido anteriormente la alta frecuencia con que aparecen fístulas de la cicatriz después de la operación, que posiblemente están influenciadas por la aplicación de cobaltoterapia postoperatoria en el lado de la resección, que dificulta la rápida cicatrización de los tejidos. Casi todos estos enfermos necesitaron un segundo tratamiento quirúrgico de las fístulas.

El tamaño de la tumoración y su relación con el pronós-

tico de la enfermedad ha sido estudiado por varios autores [15,34,47,84]. Incluyéndose aquí la controversia sobre considerar como Adenomas a todos los tumores de grado 1 menores de 1 cm. de diámetro máximo o considerarlos como Adenocarcinomas que aún no han alcanzado suficiente tamaño ni han dado metástasis. Todos los autores parecen estar de acuerdo en que los tumores menores de 3 cm. raramente metastatizan, y que existe mejor pronóstico y mayor supervivencia en tumores menores de 6 cm.. Pero hay que tener en cuenta que, por lo general, este tipo de tumoraciones cuando se empizan a manifestar y se realiza el tratamiento, han alcanzado ya un tamaño considerable.

En nuestros casos 18 enfermos (26.1%) tenían tumoraciones entre 5 y 8 cm. en el momento de la nefrectomía y en 29 casos (42%) fue mayor de 8 cm. (Los resultados se refieren a un total de 69 casos ya que en 7 de los Informes Anatomopatológicos originales no se hace mención al tamaño de la tumoración).

Para la clasificación histológica nos adherimos a la propuesta por Thoenes et al. de considerar como Adenomas a los tumores menores de 1 cm. de diámetro y grado citológico 1; Carcinomas a los tumores de grado 1 mayores de 3 cm. así como a todos los de grados 2, 3 y 4 de cualquier tamaño; y "Borderline" a los tumores de grado 1 entre 1 y 3 cm. de diámetro máximo. Dejamos aparte los Oncocitomas por tener características citológicas propias, recordando que también suelen

alcanzar gran volumen (> 6 cm.) antes de ser detectados [35, 47]. De los dos casos que se recogen en nuestro estudio, uno midió 8 cm. y el otro 13 cm de diámetro en el momento de la nefrectomía.

Se ha concedido gran importancia pronóstica a la extensión local de la tumoración que especifica la división en estadios I y II según estén afectadas las estructuras perirrenales y el pedículo renal o no [14,32,34,43,70,78]. No obstante se ha observado la existencia de metástasis a distancia incluso en tumores en estadio I, aunque se reconoce que la aparición de metástasis en tumores exclusivamente intrarrenales es enormemente rara. Más adelante analizaremos el significado de los diferentes estadios de la enfermedad.

Se ha estudiado extensamente la relación entre el tipo celular del Adenocarcinoma de Células Renales y el pronóstico de la enfermedad [34,53,59,78,84] reconociéndose por casi todos los autores que el tipo de células claras tiene mejor pronóstico, y que su frecuencia en metastatizar es menor que en el tipo de células granulares o en el mixto, y que el peor pronóstico es para el tipo de células fusiformes o sarcomatoide.

En nuestro trabajo aparte de estos cuatro tipos clásicos, hemos diferenciado los tumores exclusivamente de células oncocíticas y por otro lado hemos separado los Adenomas inde-

pendientemente de su tipo celular. En ninguno de los dos últimos grupos se observó la aparición de metástasis y la supervivencia a los 5 años fue del 100%, aunque el número de casos recogidos (2 Oncocitomas y 7 Adenomas) es demasiado pequeño para establecer una estadística fiable.

La reciente clasificación de Thoenes et al. [84], haciendo subdivisiones de los principales grupos, de células claras y de células granulares, no parece añadir nada nuevo en cuanto al pronóstico y evolución de la enfermedad y ha sido pasada por alto en este trabajo (debido también a su complejidad y falta de valor práctico para la clínica diaria).

Todas las estadísticas parecen contradecir la opinión de Bennington de que el tipo celular es de poco significado pronóstico, pues constantemente se observa en todas las series publicadas que la supervivencia a los cinco años es mayor para el tipo de células claras que para el tipo de células granulares o mixto. Si bien es verdad que debido al pleomorfismo que pueden presentar estas tumoraciones, áreas de peor pronóstico pueden pasar desapercibidas al hacer el diagnóstico inicial citológico de la tumoración, por lo que se recomienda que las muestras de tejido se tomen de suficientes partes diferentes del tumor como para eludir este error en lo posible.

Desde la primitiva clasificación de Hand y Broders en 1932 de los Carcinomas Renales en diferentes Grados de Malig-

nidad se ha aceptado por todos los autores su valor en el pronóstico de esta enfermedad, al mismo tiempo que se han ido modificando los criterios de graduación y han aparecido nuevas clasificaciones [4,6,21,38,41,52,78,82], hasta la más reciente de Fuhrman et al.[34], que hace su clasificación atendiendo a la diferenciación del núcleo de la célula tumoral.

Aunque algunos autores la tachan de falta de reproducibilidad [15,85], parece ser el parámetro morfológico que de forma aislada puede indicar mejor el pronóstico de la enfermedad, si bien es verdad, que al ser un criterio subjetivo, su valoración no puede ser reproducible al 100% ya que depende del criterio del observador, su relativa simplicidad y fácil utilización por el patólogo experimentado lo hace de extraordinario valor en la práctica diaria.

El Estadio de la Enfermedad en el momento de la intervención, desde la primitiva clasificación de Robson et al. [70] se considera también decisivo en el pronóstico de la enfermedad, especialmente cuando se analiza combinado con otros parámetros como puede ser el grado nuclear (y se ha seguido el tratamiento de elección que es la nefrectomía radical con vaciamiento ganglionar regional y la extirpación de metástasis solitarias cuando es posible) [63,71,77,88].

Llama la atención en nuestra serie que la proporción de pacientes nefrectomizados en estadio I, 45 casos (59.2%), es

significativamente mayor que la proporción aparecida en otros estudios publicados.

En la Tabla VIII. (página 73) se encuentran agrupados nuestros enfermos atendiendo al diferente tipo de evolución que han seguido, y que en sí tiene poco significado, pero nos será de gran utilidad cuando se le combine con el tiempo transcurrido después de la nefrectomía, para el estudio de la mortalidad y morbilidad que haremos posteriormente.

La supervivencia global de esta enfermedad a los cinco años de iniciado el tratamiento es muy diversa en las diferentes series publicadas [32,38,42,70,77] y va desde el 23% hasta el 57%, lo cual es explicable si se ve que los tratamientos aplicados han sido en casos diferentes y las técnicas operatorias han cambiado y mejorado con el paso del tiempo. La Cobaltoterapia como tratamiento coadyuvante, tanto pre como postoperatoria, no ha demostrado tener influencia decisiva sobre la evolución de la enfermedad en pacientes que no presentaban metástasis en el momento del diagnóstico.

En nuestros enfermos, todos ellos tratados con nefrectomía radical, además de que a alguno se le aplicó cobaltoterapia antes o después de la operación, la supervivencia global para el caso de los Adenocarcinomas Renales fue del 40.5%. Más adelante desglosaremos esta cifra atendiendo a diferentes parámetros clínico-patológicos de las tumoraciones.

El valor de diferentes parámetros morfométricos en el diagnóstico y pronóstico de diferentes tumores, tanto renales como de otras localizaciones, está siendo objeto de cuidadoso estudio por parte de varios autores [9,85,89] y los trabajos preliminares han dado resultados esperanzadores. En varias publicaciones se hace referencia al Area Nuclear Media como factor estrechamente relacionado con el diagnóstico de varios tipos de cánceres, haciéndose énfasis en su utilidad como medida objetiva, reproducible y de fácil aplicación.

Efectuado el estudio de homogeneidad en nuestro trabajo por medio del Test H de Kruskal-Wallis entre parámetros morfométricos (área, elongación e irregularidad nuclear) y parámetros clínico-patológicos (estadio de la enfermedad, tamaño de la tumoración y grado nuclear), se ha observado una estrecha correlación entre el grado nuclear por un lado y el área y elongación nuclear por el otro. Por el contrario, ni el tamaño macroscópico de la tumoración ni el estadio de la enfermedad en sus diferentes grupos parecen presentar diferencias significativas al correlacionarlos con los parámetros morfométricos (área, elongación e irregularidad nuclear).

Desde la primitiva clasificación del Adenocarcinoma Renal en diferentes estadios de evolución de la enfermedad hecha en 1958 por Flocks y Kadesky [32], pasando por la de Robson en 1963 [70], hasta llegar a la más compleja y reciente formulada por "The International Union Against Cancer" y "The

Joint Committee for Cancer Staging" [13] todas las publicaciones han resaltado el valor pronóstico, probado estadísticamente, del Estadio de la Enfermedad.

Iguales resultados se comprueban en nuestro estudio, donde las curvas de supervivencia a los cinco años son similares a las obtenidas por Robson.

En ambos trabajos se observa un extenso margen discriminatorio entre el estadio I y los estadios II-III, y entre los estadios II-III y el estadio IV. Sin embargo, no existen diferencias marcadas en las tasas de supervivencia acumulada entre el estadio II y el estadio III de la enfermedad.

El tamaño macroscópico de la tumoración no ha demostrado ser de valor pronóstico considerando el conjunto de los tumores epiteliales renales, ya que pequeños tumores pueden metastatizar; mientras que otros, como es el caso de los Oncocitomas, alcanzando considerable tamaño, antes de presentar sintomatología, muy raramente dan metástasis y se les considera de naturaleza benigna.

Varios trabajos han señalado el mejor pronóstico del Adenocarcinoma Renal tipo Células Claras con respecto a los tipos Granular y Mixto [6,33,34,60], mientras que otros autores dudan de esta posibilidad [15].

Los resultados obtenidos de nuestro trabajo, analizando las curvas de supervivencia acumulada, no demuestran valor pronóstico entre los diferentes tipos de células claras, granulosa y mixta.

Sí que se comprueba un peor pronóstico para el tipo de Células Fusiformes, como también está señalado por todos los autores; aunque al tipo de células fusiformes se le considera más un grado de diferenciación celular que una variación de los tipos celulares.

En todos los estudios hechos sobre el grado de diferenciación histológico de los tumores epiteliales renales se constata que es éste uno de los parámetros morfológicos mejor determinante del pronóstico de la enfermedad, tomado aisladamente [4,6,52,59,70,78].

Para nuestro trabajo optamos por seguir la clasificación en grados nucleares propuesta por Fuhrman et al. [34], por considerarla de mayor sencillez y más útil en la práctica y los resultados obtenidos prueban un fuerte índice discriminatorio entre los cuatro diferentes grados, cuando se contrastan con las tasas de supervivencia acumulada a los cinco años, resultando en una supervivencia del 100% para los tumores de grado nuclear 1; supervivencia del 87,3% en el grado nuclear 2; y del 53% en el grado nuclear 3. Mientras que para el grado nuclear 4 la supervivencia acumulada a los cinco

años fue del 0%.

El valor de la morfometría del Area Nuclear Media como factor de pronóstico de la enfermedad, que aparece en la literatura, tanto para tumores renales como de otros orígenes [9,26,85], procede casi en su totalidad de los trabajos iniciales de Weibel [89] y Baak [7], y son aun relativamente recientes observándose en ellos una falta de criterios unitarios y estandarizados.

Del trabajo publicado por Tosi et al. [85] se deduce que el área nuclear media es el mejor factor morfométrico discriminador, tomado aisladamente para definir el pronóstico del Adenocarcinoma Renal de Grado 2.

Tosi et al. toman como punto de división ("cutoff value") para discriminar entre un buen pronóstico ("Long Term Survivers") y un mal pronóstico ("Short Term Survivers") un área nuclear media de 32 micras cuadradas, existiendo un mejor pronóstico para los tumores que se presentan con un área nuclear media por debajo de 32 micras cuadradas y un peor pronóstico para los mayores de esa cifra.

Para nuestro trabajo analizamos primeramente el conjunto de las tumoraciones objeto del estudio (75 casos) y las dividimos en tres grupos: a) menores de 25 micras cuadradas, b) entre las 25 y 35 micras cuadradas y c) mayores de 35 micras

cuadradas. Los resultados obtenidos demostraron no existir diferencias discriminatorias en las tasas de supervivencia acumulada de los dos primeros grupos; pero sí que se encuentran entre los grupos a) y b) tomados unitariamente en contraste con el grupo c) y damos como punto de división entre tumores de buen y mal pronóstico un valor para el área nuclear media de 35 micras cuadradas.

Mientras que en el trabajo de Tosi et al. los resultados obtenidos dan un mejor valor discriminatorio para el área nuclear media que para el factor de elongación nuclear, no ocurre lo mismo en nuestro trabajo, donde se observa que el factor de elongación nuclear tomado aisladamente, tiene un valor discriminatorio superior al área nuclear media de las células tumorales.

Tosi et al. toman como punto de división ("cutoff value") entre un buen pronóstico y un mal pronóstico un factor de elongación nuclear igual a 762.

En principio en nuestro trabajo dividimos todos los enfermos en cuatro grupos, con puntos de división para los factores de elongación en 600, 700 y 800; se observó que los mayores de 700 de factor de elongación eran coincidentes en la tasa de supervivencia y mostraban una supervivencia acumulada del 100% a los cinco años; mientras que en los menores de 600 la supervivencia era del 0%. Se obtuvo un grupo intermedio

con factores de elongación entre 600 y 700 que dieron una tasa de supervivencia acumulada del 69% a los cinco años. (Por mal que nos pese, no puede ignorarse que en realidad existe un grupo intermedio de tumoraciones que analizadas con los parámetros hasta ahora conocidos presentan un pronóstico incierto en su evolución).

En cuanto al factor de irregularidad, tanto en trabajos anteriormente publicados, como en los resultados obtenidos de nuestro trabajo, no se le ha encontrado un gran valor discriminatorio en cuanto al pronóstico de la enfermedad (Recordamos que los valores obtenidos en nuestro trabajo para el factor de irregularidad no son computables con trabajos anteriormente publicados por haberse seguido métodos distintos para su obtención).

En el trabajo de Tosi et al. se señala que el área nuclear media es el parámetro con mayor poder discriminatorio y que el valor de otros parámetros (como el factor de elongación) no añade nada nuevo a este poder discriminatorio.

De los resultados de nuestro trabajo se puede concluir que contrastados todos los enfermos, por un lado los que tuvieron una supervivencia mayor de cinco años y por otro lado los que tuvieron una supervivencia de menos de cinco años (Gráfica 9.), con el área nuclear media y el factor de elongación, se observa una mayor discriminación cuando se combi-

nan estos dos últimos valores juntamente, que cuando se contrastan con uno sólo de ellos por separado.

Pero aun, con los dos parámetros morfométricos combinados se observa un área de puntos donde se solapan uno y otro grupo y que podríamos llamar área de pronóstico incierto.

Cuando se realiza la distribución de puntos ("Scatter-plot") tomando como coordenadas el área nuclear media y el factor de elongación\* contrastados por un lado con los estadios de la enfermedad (Gráfica 10.) y por otro lado con los grados nucleares (Gráfica 11.), no se observa en ninguno de los dos casos una fuerte discriminación ni agrupamiento de los diferentes grupos tomados por separado, aunque sí que se intuyen diferencias entre los grupos bajos (I y II; 1 y 2) con los grupos altos (III y IV; 3 y 4).

## VI. CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia de aparición del Adenocarcinoma de Células Renales entre sexos es del 2-3:1, más frecuente en hombres que en mujeres en todos los grupos de edades. La mayor incidencia de presentación está entre los 50 y 65 años, algo más joven para hombres (55.6 años) que para mujeres (61 años).
  
- 2.- Los síntomas de presentación de la enfermedad suelen ser tardíos, cuando la tumoración ha alcanzado tamaño considerable y a veces ya ha metastatizado. Los más frecuentes son el dolor, la hematuria y la masa palpable, Pero los tres juntos sólo aparecen en un 12% de enfermos. La anemia es mucho más frecuente que la policitemia, que se la consideraba como síntoma característico de la enfermedad.
  
- 3.- La mortalidad perioperatoria en nuestro medio es del 3.9% y se relaciona con complicaciones pleuro-pulmonares con insuficiencia respiratoria. La complicación más frecuente de la operación son las fístulas de la cicatriz, probablemente favorecidas por la irradiación

en el lado de la resección; mientras que está comprobado que la radioterapia coadyuvante no modifica el pronóstico de la enfermedad.

4.- Más del 60% de enfermos presenta tumoraciones mayores de 6 cm. en el momento de la nefrectomía. Se ha comprobado que el pronóstico de la enfermedad no está influenciado por el tamaño de la tumoración. Entre todos los Adenocarcinomas Renales un 56.7% corresponden al tipo de células claras; un 23.9% son de células granulares; un 4.5% del tipo mixto; y un 14.9% son de células fusiformes. No existen diferencias pronósticas entre los tipos de células claras, granulares y mixto. Sí que tiene peor pronóstico el tipo de células fusiformes.

5.- La supervivencia global a los cinco años para los Adenocarcinomas de Células Renales es del 40.5%. El Estadio de la enfermedad sólo es determinante del pronóstico en los casos de estadios altos (estadio IV) o de estadios muy bajos (estadio I). En los casos intermedios el pronóstico es más incierto.

6.- El Grado Nuclear es el parámetro morfológico que tomado aisladamente mejor determina el pronóstico de la enfermedad.

- 7.- Los parámetros morfométricos con mayor valor discriminatorio en el pronóstico de la enfermedad son el Area Nuclear Media y el Factor de Elongación Nuclear. Son de mal pronóstico los tumores con áreas nucleares medias con valores superiores a 35 micras cuadradas.
- 8.- Las tumoraciones con un factor de elongación nuclear menor de 600 son de mal pronóstico (mortalidad del 100% en menos de cinco años). Las tumoraciones con un factor de elongación nuclear mayor de 700 son de buen pronóstico (supervivencia del 100% a los cinco años). Las tumoraciones con un factor de elongación nuclear con valores entre 600 y 700 tienen un pronóstico incierto.
- 9.- El Factor de Irregularidad Nuclear no tiene valor discriminatorio en el pronóstico de la enfermedad.
- 10.- Para un estudio multiparamétrico, el Grado Nuclear contrastado con el Factor de Elongación y el Area Nuclear Media presentan el mejor índice discriminatorio en el pronóstico de la enfermedad.

## VII. RESUMEN

## A. INTRODUCCION

Parece estar definitivamente salvado el problema del origen de los tumores epiteliales renales que desde el comienzo del siglo pasado creó diversas y controvertidas teorías. A partir de los trabajos de Oberling, con el microscopio electrónico, y, posteriormente, de Seljelid [15], de forma experimental en animales, se demostró que los tumores epiteliales renales (Adenomas, Oncocitomas y Adenocarcinomas) derivan de las células de los túbulos contorneados proximales. Otro gran paso se dió en 1976 al describir Klein y Valensi [45] las características anatomoclínicas de un subgrupo de tumores de células granulares, denominado "Oncocitoma Renal" siguiendo la teoría oncocítica de Hamperl y Jaffe [37].

Los Adenomas tubulares renales se desarrollan normalmente en la corteza renal. Algunos autores rechazan esta entidad debido a que los consideran como carcinomas pequeños que aun no han metastatizado. Actualmente, la opinión más generalizada restringe el término de Adenoma Renal a aquellas neoplasias menores de 1 cm. de diámetro y con grado citológico 1, mientras que utiliza el de tumor "borderline" (malignidad intermedia) para aquellos otros con iguales características citológicas y dimensiones entre 1 y 3 cm. de diámetro [84].

El Oncocitoma Renal está formado por células epiteliales eosinófilas finamente granulares, de citoplasma amplio y nú-

cleo grande y central. Ultraestructuralmente llama la atención su gran contenido en mitocondrias. Esta neoplasia representa aproximadamente el 3-6% de todos los tumores renales [45].

Macroscópicamente se describen como tumores bien encapsulados, de color caoba, sin áreas de hemorragia ni necrosis, y con una zona central blanquecina cicatricial. Microscópicamente se encuentran nidos de células oncocíticas, con discreta atipia celular y ausencia de figuras de mitosis. A pesar de su naturaleza benigna alcanzan gran tamaño y desplazan al resto del parénquima renal.

Los Adenocarcinomas de Células Renales representan el 2 a 3% de todos los tumores malignos y forman entre el 75 y 86% de los tumores malignos primarios del riñón. Se han descrito en todas las edades, pero su mayor incidencia está entre los 55 y 65 años. El hombre se encuentra afectado 2 a 3 veces más que la mujer [15].

Ni agentes químicos ni físicos, que han producido adenocarcinomas renales de forma experimental en animales, han podido asociarse de forma contundente al adenocarcinoma renal humano. Sus síntomas más típicos son el dolor, hematuria y masa palpable, pero la mitad de los enfermos que se presentan con esta sintomatología tiene ya metástasis en el momento del diagnóstico. Aparte de estos tres síntomas aparece otra gran

variedad de signos y síntomas en proporciones muy variables, que hacen a la enfermedad en su comienzo muy inespecífica. La confirmación diagnóstica preoperatoria es fundamentalmente radiológica, que en manos experimentadas da un diagnóstico diferencial de certeza entre Adenocarcinomas y Quistes Simples del 98% [2].

Macroscópicamente la tumoración está constituida por un material amarillento o blanco-grisáceo con áreas de necrosis, calcificación y reblandecimiento, y aparece aparentemente encapsulada. Microscópicamente se han descrito varios tipos celulares: células claras, con citoplasma de aspecto "vacío"; células granulares, con un citoplasma eosinófilo finamente granular y células fusiformes [84].

Entre los hallazgos de valor pronóstico se han señalado el tamaño de la tumoración [54], crecimiento dentro de las venas renal y cava, tipo celular y estadio tumoral [20].

Recientemente, Tosi [84] ha señalado que el área nuclear determinada objetivamente mediante técnicas de morfometría, constituye un parámetro de primera magnitud en la determinación del pronóstico de la enfermedad.

## B. PLANTEAMIENTO DEL TEMA

Entre los diferentes parámetros histológicos que se han investigado como posibles factores pronósticos en el cáncer de riñón, el grado nuclear parece ser el mejor indicador aislado del curso de la enfermedad. Ante la importancia de tal hallazgo, y la subjetividad con que se lleva a cabo la observación histológica, nos hemos propuesto en el presente trabajo la búsqueda de parámetros morfométricos que nos permitan conocer con mayor objetividad la evolución del carcinoma de riñón. Para ello hemos realizado un análisis multiparamétrico con el fin de correlacionar los hallazgos clínicos y morfológicos con los datos morfométricos.

## C. MATERIAL Y METODOS

### 1. MATERIAL

Se recogieron los enfermos nefrectomizados en tres hospitales de Sevilla desde el año 1975 con diagnósticos de tumores epiteliales renales (Adenomas, Oncocitomas y Adenocarcinomas), que reunían las siguientes condiciones: 1ª) Tener historias clínico-quirúrgicas completas y disponibles. 2ª) Tener bloques y preparaciones biópsicas tomadas de las piezas de nefrectomía en buenas condiciones de conservación. 3ª) Confirmación del diagnóstico definitivo de tumor epitelial

renal.

Así, se completó una serie de 76 casos, habiéndose descartado otros 54 del conjunto inicial por no reunir las tres condiciones prefijadas. Los casos de Adenomas que se reseñan proceden de hallazgos casuales observados en piezas de nefrectomía realizadas con motivo de otra patología (Pielonefritis, Traumatismos, etc.). Las preparaciones de archivo incluían, en todos los casos, al menos cuatro muestras de diferentes partes de la tumoración, de más de cuatro micras de grosor y teñidas con hematoxilina-eosina.

Para el estudio morfométrico se seleccionaron los bloques más significativos y se hicieron nuevos cortes a un grosor uniforme de cuatro micras y se tiñeron con hematoxilina-eosina.

## 2. METODOS

Con los datos de cada uno de los enfermos se confeccionó un protocolo. Los datos recogidos en los protocolos se archivaron en un ordenador IBM por medio de un programa de proceso de datos.

El estudio microscópico morfológico se hizo en "doble ciego", por medio de dos anatomopatólogos que desconocían la

evolución posterior de los enfermos.

Para el estudio morfométrico se utilizó un analizador interactivo de imágenes de tipo comercial (KONTRON MOP AM/03). Se realizaron las siguientes mediciones: área nuclear, diámetros nucleares y factor de elongación (Form Ell = Diamt. Menor / Diamt. Mayor x 1000) de cien células en cada caso. Las mediciones se hicieron de las imágenes proyectadas en el tablero magnético por un microscopio de luz con proyector de imágenes (PRADO Universal\*) usando objetivo de inmersión.

El factor de irregularidad, que no lo mide de forma automática el presente modelo de KONTRON, se hizo de forma manual según la fórmula:

$$\text{Form Ar} = \frac{\text{Area}}{\pi/4 \times \text{Diamt. Mayor} \times \text{Diamt. Menor}} \times 1000$$

El análisis estadístico se realizó mediante un estudio de homogeneidad entre variables clínico-patológicas respecto a parámetros morfométricos por medio del Test H de Kruskal-Wallis. En segundo lugar se realizó un estudio de correlación entre variables cuantitativas con su correspondiente análisis de regresión, y por último se calcularon las tasas de supervivencia acumulada y se compararon sus valores entre los diferentes grupos por medio del método factorial [44].

#### D. RESULTADOS Y DISCUSION

De los 76 casos de tumores epiteliales renales recogidos, 51 fueron hombres y 25 mujeres, con unas edades medias de máxima incidencia de 55.6 años para los hombres y de 61 años para las mujeres.

El síntoma de presentación más frecuente es el dolor (67.1%), seguido de la hematuria (63.1%) y masa palpable (27.6%), que son los tres síntomas considerados como la tríada clásica de la enfermedad; pero los tres juntos sólo aparecen en un 12% de los enfermos. En 4 casos (5.2%) la sintomatología fue producida por la existencia de metástasis antes de manifestarse localmente la tumoración (Tabla II.).

La policitemia, que se ha considerado síntoma típico del Adenocarcinoma Renal, es muy poco frecuente y es más común el hallazgo de anemia normocrómica, normocítica, sin relación con la hematuria [58], que en nuestros enfermos apareció en el 51% de los casos.

La mortalidad perioperatoria de la nefrectomía radical en los enfermos de nuestra muestra se cifró en el 3.9% y en todos ellos se mencionan complicaciones pleuropulmonares con insuficiencia respiratoria.

El tamaño de las tumoraciones fue desde microscópico

hasta más de 12 cm.. Más de la mitad de los enfermos se presentaron con tumoraciones mayores de 6 cm.. Aunque todos los autores parecen estar de acuerdo en que los tumores menores de 3 cm. raramente producen metástasis, no se ha encontrado correlación entre el tamaño del tumor y la supervivencia, ni la capacidad de metastatizar [34], y lo mismo se deduce de nuestros casos.

Del conjunto de nuestros enfermos se obtuvieron 38 carcinomas de células claras, 16 de células granulares, 3 mixtos, 10 sarcomatoides, 2 Oncocitomas y 7 Adenomas (Tabla 5.). Nuestros resultados no confieren valor discriminatorio sobre el pronóstico en los tres primeros tipos. Sí que existe un peor pronóstico para el tipo sarcomatoide como señalan también todos los autores. Los casos de Oncocitomas y Adenomas recogidos fueron muy pocos para incluirlos en el análisis estadístico de supervivencia, aunque todos estos casos permanecían vivos después de los cinco años y ninguno de ellos desarrolló metástasis.

Por medio del estudio morfológico de los grados nucleares en nuestros enfermos se obtuvieron: 9 casos de grado nuclear 1, 34 casos de grado 2, 33 casos de grado 3, y 10 casos de grado nuclear 4 (Tabla VI.) y se observaron supervivencias del 100% a los 5 años en el grado 1; del 87.3% en el grado 2; del 53% en el grado 3; mientras que en el grado 4 la supervivencia a los 5 años fue del 0% (Gráfica 5.).

Más de la mitad de nuestros enfermos se presentaron en un estadio I de la enfermedad (59%) (Tabla VII.), cifra superior a la reseñada por otros autores. Tanto en nuestro estudio como en otros trabajos anteriores se observa un amplio índice discriminatorio entre los estadios I y II-III y entre los estadios II-III y IV, pero no así entre el estadio II y el estadio III (Gráfica 2.) [70].

En las diferentes series publicadas la supervivencia de estos enfermos es muy variable [32,38,42,70,77] y va desde el 23 al 57%, lo cual puede ser explicable porque las técnicas operatorias y el tipo de operación han variado y mejorado con el paso del tiempo. La supervivencia de nuestros enfermos y sólo para los casos de Adenocarcinomas fue del 40.5% (Tabla VIII.). La Cobaltoterapia coadyuvante, tanto pre- como postoperatoria no ha resultado tener influencia decisiva sobre la supervivencia en pacientes que no presentaban metástasis en el momento del diagnóstico.

En nuestros enfermos, efectuado el estudio de homogeneidad entre parámetros morfométricos y clínico-patológicos (Tabla XI.), se observó una estrecha correlación entre el grado nuclear por un lado, y el área nuclear media y el factor de elongación por el otro. En cambio, ni el tamaño de la tumoración ni el estadio de la enfermedad presentaron diferencias significativas de correlación con los parámetros morfométricos.

En nuestro trabajo agrupamos inicialmente las áreas nucleares en tres grupos, estableciendo los puntos de división en las 25 y 35 micras cuadradas. Los resultados obtenidos (Tabla XVII. y Gráfica 6.) demostraron no existir diferencias discriminatorias por debajo de las 35 micras cuadradas, cifra que se aproxima significativamente a la dada por Tosi et al. [194].

Pero a diferencia del trabajo de Tosi, en nuestros casos resulta que el factor de elongación da los mayores valores discriminatorios sobre el pronóstico de entre todos los parámetros morfométricos.

Inicialmente en nuestro trabajo hicimos cuatro grupos de las tumoraciones, con puntos de división para el factor de elongación en 600, 700 y 800; se observó que los mayores de 700 de valor del factor de elongación (núcleos más redondeados) eran coincidentes en la tasa de supervivencia y mostraban una supervivencia acumulada del 100% a los 5 años; mientras que en los menores de 600 la supervivencia fue del 0%. Se obtuvo un grupo intermedio con factores de elongación entre 600 y 700 que dieron una tasa de supervivencia acumulada del 69% a los 5 años (Tabla XVIII. y Gráfica 7.)

En cuanto al factor de irregularidad, tanto en trabajos anteriormente publicados como en el análisis de nuestros resultados, no se le ha encontrado valor discriminatorio res-

pecto al pronóstico de la enfermedad (Tabla XIX. y Gráfica 8.).

Aunque se ha postulado que el área nuclear media es el mejor factor discriminatorio y que el valor de otros parámetros no añade nada nuevo al análisis discriminatorio [85], de los diagramas de dispersión de nuestros casos se puede concluir que, si se toma conjuntamente el área nuclear y el factor de elongación se observa una mayor discriminación en la supervivencia de los enfermos (Gráfica 9.) que cuando se contrasta con uno sólo de los parámetros morfométricos por separado. Aunque hay que advertir que, aun combinando los dos parámetros se observa una zona de puntos que se solapan y que podríamos llamar zona de pronóstico incierto.

Cuando se realiza la distribución de puntos ("Scatter-plot") tomando como coordenadas el área nuclear media y el factor de elongación, contrastados por un lado con los estadios de la enfermedad (Gráfica 10.), y a continuación con los grados nucleares (Gráfica 11.), no se observa en ninguno de los dos casos una fuerte discriminación ni agrupamiento de los diferentes grupos tomados por separado; aunque sí que se intuyen diferencias entre los grupos bajos (I-II y 1-2) con los grupos altos (III-IV y 3-4).

## VIII. BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

1. ABESHOUSE, B.S. y WEINBERG, T.:  
"Malignan Renal Neoplasm. A Clinical and Pathologic Study".  
Arch. Surg., 50: 46-55, 1945.
2. ABRAMS, H.L.:  
"Response of Neoplastic Renal Vessels to Epinephrine in man".  
Radiology, 82: 217-224, 1964.
3. AHERNE, W.A. y DUNNILL, M.S.:  
"Morphometry".  
Edward Arnold Ed., Londres, 1982.
4. AMSTRUP, F.; BECH HANSEN, J. y THYBO, E.:  
"Prognosis in Renal Carcinoma Evaluated from Histological Criteria".  
Scand. J. Urol. Nephrol., 8: 198-202, 1974.
5. ARISON, R.N. y FEUDALE, E.L.:  
"Induction of Renal Tumour by Streptozotocin in rats".  
Nature, 214: 1254-1255, 1967.

6. ARNER, O.; BLANCK, C. y VON SCHREEB, T.:  
"Renal Adenocarcinoma. Morphology - Grading of Malinancy - Prognosis. A Study of 197 Cases".  
**Acta Chir. Scand.**, 346: 5-51, 1965.
  
7. BAAK, J.P.A.; KURVER, P.H.J. y BOON, M.E.:  
"Computer-Aided Application of Quantitative Microscopy in Diagnostic pathology".  
**Pathol. Annual**, 17: 287-307, 1982.
  
8. BAAK, J.P.A. y DORT, J.A.:  
"A Manual of Morphometry in Diagnostic Pathology".  
Springer Ed., Heidelberg, Berlin, New York, 1983.
  
9. BAAK, J.P.A.; VAN DOP, H.; KURVER, P.H.J. y HERMANS, J.:  
"The Value of Morphometry to Classic Pronosticators in Breast Cancer".  
**Cancer**, 56: 374-382, 1985.
  
10. BAISCH, H.; OTTO, U.; KÖNING, K.; KLÖPPEL, G.; KÖLLERMAN, M. y LINDEN, W.A.:  
"DNA content of Human Kidney Carcinoma Cells in relation to Histological Grading".  
**Br. J. Cancer**, 45: 878-886, 1982.

11. BARD, R.H.; LORD, B. y FROMOWITZ, F.:  
"Papillary Adenocarcinoma of Kidney".  
*Urology*, 19: 16-20, 1982.
12. BARRY, J.D. y SHARKEY, F.E.:  
"Observer Reproducibility During Computer-Assisted  
Planimetric Measurements of Nuclear Features".  
*Hum. Pathol.*, 16: 225-227, 1985.
13. BASSIL, B.; DOSORETZ, D. y PROUT, G.R.:  
"Classification and Staging of Renal Cell Carcinoma".  
*C. A.*, 35: 152-163, 1985.
14. BASSIL, B.; DOSORETZ, D. y PROUT, G.R.:  
"Validation of Tumor, Nodes and Metastasis Classifica-  
tion of Renal Cell Carcinoma".  
*J. Urol.*, 134: 450-454, 1985.
15. BENNINGTON, J.L. y BECKWITH, J.B.:  
"Tumors of Kidney, Renal Pelvis and Ureter".  
2ª Serie, Fasc. 12, A. F. I. P., Washington D.C., 1975.
16. BENNINGTON, J.L.; FERGUSON, B.R. y CAMPBELL, P.B.:  
"Epidemiologic Studies of Carcinoma of the Kidney. II.  
Association of Renal Adenoma with Smoking".  
*Cancer*, 22: 821-832, 1968.

17. BENNINGTON, J.L. y LAUBSCHER, F.A.:  
"Epidemiologic Studies on Carcinoma of the Kidney. I.  
Association of Renal Carcinoma with Smoking".  
*Cancer*, 21: 1069-1071, 1968.
  
18. BENNINGTON, J.L. y MAYAL, B.H.:  
"DNA Cytometry on Four-Micrometer Sections of Paraffin-  
Embedded Human Renal Adenocarcinomas and Adenomas".  
*Cytometry*, 4: 31-39, 1938.
  
19. BOCZKO, S.; FROMOWITZ, F. y BARD, R.:  
"Papillary Adenocarcinoma of the Kidney, a New Prospec-  
tive".  
*Urology*, 14: 491-495, 1979.
  
20. BÖTTIGER, L.E.:  
"Prognosis in Renal Carcinoma".  
*Cancer*, 26: 780-787, 1970.
  
21. BÖTTIGER, L.E., BLANCK, C. y SCHREEB, T.:  
"Renal Carcinoma. An Attempt to Correlate Symptoms and  
Findings with the Histopathologic Picture".  
*Acta Med. Scand.*, 180: 329-338, 1966.
  
22. BRANDT, P.W.; DACIE, J.V.; STEINER, R.E. y SZUR, L.:  
"Incidence of Renal Lesions in Polycythaemia. A Survey  
of 91 Patients"  
*Br. Med. J.*, 2:468-472, 1963

23. CARTER, R.L.:  
"The Pathology of Renal Cancer".  
J.A.M.A., 204: 221, 1968.
24. CHIN, J.L.; FONTES, J.E. y FRANKFURT, O.S.:  
"Flow Cytometry DNA Analysis of Primary and Metastatic  
Human Renal Cell Carcinoma".  
J. Urol., 133: 582-585, 1985.
25. CHOI, W.; ALMAGRO, U.A.; McMANUS, J.T.; NORBACK, D.H. y  
JACOBS, S.C.:  
"Renal Oncocytoma: A Clinicopathologic Study".  
Cancer, 51: 1887-1896, 1983.
26. DARDICK, I. y DARDICK, A.M.:  
"Morphometry of Normal Human Lymphoid Tissues: Nuclear  
Parameter for Comparative Studies of Lymphoma".  
Arch. Pathol. Lab. Med., 108: 190-196, 1984.
27. DEHNER, L.P.; LEESTMA, J.E. y PRICE, E.B.:  
"Renal Cell Carcinoma in the Children: A Clinicopatho-  
logic Study of 15 Cases and Review of the Literature."  
J. Pediatr., 76: 358-368, 1970.
28. DeKERNION, J.B. y BERRY, D.:  
"The Diagnosis and Treatment of Renal Cell Carcinoma".  
Cancer, 45: 148-152, 1978.

29. EBLE, J.N. y SLEDGE, G.:  
"Cellular DNA Content of Renal Oncocytomas: Flow Cytometry Analysis of Paraffin-Embedded Tissues from Eight Tumors".  
J. Urol., 136: 522-524, 1986.
30. EPSTEIN, S.M.; BARTUS, B. y FARBER, E.:  
"Renal Epithelial Neoplasm Induced in Male Wistar Rats by Oral Aflatoxin".  
Cancer Res., 29: 1045-1050, 1969.
31. FISHER, E.R. y HORVAT, B.:  
"Comparative Ultrastructural Study of So-Called Renal Adenoma and Carcinoma".  
J. Urol., 108: 382-386, 1972.
32. FLOCKS, R.H. y KADESKY, M.C.:  
"Malignant Neoplasms of the Kidney: an Analysis of 353 Patients Followed Five Years or More".  
J. Urol., 79: 196-201, 1958.
33. FOOT, N.C.; HUMPHREYS, G.A. y WHITMORE, W.F.:  
"Renal Tumors; Pathology and Prognosis in 295 Cases".  
J. Urol., 66: 190-197, 1951.
34. FUHRMAN, S.A.; LASKY, L.C. y LIMAS, C.:  
"Prognostic Significance of Morphologic Parameters in

Renal Cell Carcinoma".

Am. J. Surg. Pathol., 6: 655-663, 1982.

35. GONZALEZ CAMPORA, R.; SANCHEZ CORTES, E; GALERA DAVIDSON, H.; RIVERA HUETO, F. y ORTEGA MEDINA, I.:

"Oncocitoma Renal".

Rev. Esp. Onc., 28: 377-383, 1981.

36. HALPERN, M.:

"Renal Cell Carcinoma".

New Eng. J. Med., 270: 108, 1964.

37. HAMPERL, H.:

"Benign and Malignant Oncocytoma".

Cancer, 15: 1019-1962, 1962.

38. HAND, J.R. y BRODERS, A.C.:

"Carcinoma of the Kidney: the Degree of Malignancy in Relation to Factors Bearing on Prognosis"

J. Urol., 28: 199-216, 1932.

39. HARD, G.C. y Butler, W.H.:

"Ultrastructural Aspects of Renal Adenocarcinoma induced in the Rat by Dimethylnitrosamine".

Cancer Res., 31: 366-372, 1971.

40. HARRISON, R.H.; BAIRD, J.M. y KOWIERSCHKE, S.W.:  
"Renal Oncocytoma: Ten-Year Follow-up".  
*Urology*, 17: 596-599, 1981.
41. HERMANEK, P.; SIEGEL, A. y CHLEPAS, A.:  
"Histological Grading of Renal Cell Carcinoma".  
*Eur. Urol.*, 2:189-191, 1976.
42. HUMPHREYS, G.A. y FOOT, N.C.:  
"Survival of Patients (235) Following Nephrectomy for  
Renal Cell and Transitional Cell Tumors of the Kidney".  
*J. Urol.*, 83: 815, 1960.
43. JONAS, D.; THOMA, B.; BECKERT, H. y WEBER, W.:  
"The Value of Morphological Prognostic Criteria in the  
Assessment of Renal Cell Carcinoma".  
*Urol. Int.*, 40: 148-154, 1985.
44. KAPLAN, E.L. y MEIER, P.:  
"Nonparametric Estimation from Incomplete Observation".  
*Am. Stat. Assoc. J.*, 53: 457-481, 1958.
45. KLEIN, M.J. y VALENSI, O.J.:  
"Proximal Tubular Adenomas of Kidney with So-Called  
Oncocytic Features".  
*Cancer*, 38: 906-914, 1976.

46. LEWI, H.J.E.; ALEXANDER, C.A. y FLEMING, S.:  
"Renal Oncocytoma".  
Br. J. Urol., 58: 12-15, 1986.
47. LIEBER, M.M.; TOMERA, K.M. y FARROW, G.M.:  
"Renal Oncocytoma".  
J. Urol., 125: 481-485, 1981.
48. LJUNGBERG, B.; FORSSLUND, G.; STENLING, R. y ZETTER-  
BERG, A.:  
"Prognostic Significance of the DNA Content in Renal  
Cell Carcinoma".  
J. Urol., 135: 422-426, 1986.
49. LJUNGBERG, B.; STENLING, R. y RODS, G.:  
"DNA Content in Renal Cell Carcinoma with Reference to  
Tumor Heterogeneity".  
Cancer, 56: 503-508, 1985.
50. LJUNGBERG, B.; STENLING, R. y RODS, G.:  
"DNA Content and Prognosis in Renal Cell Carcinoma".  
Cancer, 57: 2346-2350, 1986.
51. MANCILLA-JIMENEZ, R.; STANLEY, R. y BLATZ, R.:  
"Papillary Renal Cell Carcinoma. A Clinical, Radiologic  
and Pathologic Study of 34 Cases".  
Cancer, 38: 2469-2480, 1976.

52. McNICHOLS, D.W.; SEGURA, J.W. y DeWEERD, J.H.:  
"Renal Cell Carcinoma: Long-Term Survival and Late Recurrence".  
J. Urol., 126: 17-22, 1981.
53. MEDEIROS, L.J.; GELB, A.B. y WEISS, L.M.:  
"Low-Grade Renal Cell Carcinoma. A Clinicopathologic Study of 53 Cases".  
Am. J. Surg Pathol., 11: 633-642, 1987.
54. MELICOW, M.M.:  
"Classification of Renal Neoplasms: a Clinical and Pathological Study Based on 199 Cases".  
J. Urol., 51: 333-385, 1944.
55. MOERTEL, C.G.; DOCKERTY, M.B. y BAGGENSTONS, A.H.:  
"Multiple Primary Malignant Neoplasms. III. Tumors of Multicentric Origen".  
Cancer, 14: 238-248, 1961.
56. MORALES, A; WASAN, S. y BRYNIAK, S.:  
"Renal Oncocytoma: Clinical, Radiological and Histological Features".  
J. Urol., 123: 261-264, 1980.
57. MOSTOFI, F.K.; SESTERHENN, I.A. y SOBIN, L.H.:  
"Clasificación Histológica Internacional de Tumores. Nº

- 25: Tipos Histologicos de Tumores del Riñón".  
O. M. S. Ed., Ginebra, 1981.
58. MURPHY, F.J.; MAU, W. y ZELMAN, S.:  
"Nephrogenic Polycythemia".  
J. Urol., 91: 474-477, 1964.
59. MURPHY, G.P. y FISHBEIN, R.H.:  
"Clinical Manifestations and Citology of Hypernephro-  
mas".  
J. Urol., 85: 483, 1961.
60. MURPHY, G.P. y MOSTOFY, F.K.:  
"The Significance of Cytoplasmic Granularity in the  
Prognosis of Renal Cell Carcinoma".  
J. Urol., 94: 48-54, 1965.
61. MYERS, G.H.; FEHRENBAKER, L.G. y KELALIS, P.P.:  
"Prognostic Significance of Renal Vein Invasion by Hy-  
pernephroma".  
J. Urol., 100: 420-422, 1968.
62. OCHSNER, M.G.:  
"Renal Cell Carcinoma: Five Year Followup Study of 70  
Cases".  
J. Urol., 93: 361-363, 1965.

63. PATEL, N. y LAVENGOOD, R.:  
Renal Cell Carcinoma: Natural History and Results of  
Treatment".  
J. Urol., 119: 722-726, 1978.
64. PEELING, W.B.; Martell, B.S. y SHEPHEARD, B.G.F.:  
"Postoperative Irradiation in the Treatment of Renal  
Cell Carcinoma".  
Br. J. Urol., 41: 23-31, 1969.
65. PISCIOLI, F.; PUSIOL, T.; SCAPPINI, P. y LUCIANI, L.:  
"Urine Cytology in the Detection of Renal Adenocarci-  
noma".  
Cancer, 56: 2251-2255, 1985.
66. PRATT-THOMAS, H.R.; SPICER, S.S. y UPSHUR, J.K.:  
"Carcinoma of the Kidney in a 15 Year-old Boy. Unusual  
Histologic Picture with Formation of Microvilli".  
Cancer, 31: 719-725, 1973.
67. PRESS, G.A.; McCLENNAN, B.L.; MELSON, G.L.; WEYMAN, P.  
J.; MAURO, M.A. y LEE, J.K.T.:  
"Papillary Renal Cell Carcinoma: C T and Sonographic  
Evaluation".  
A. J. R., 143: 1005-1009, 1984.

68. RAINWATER, L.M.; FARROW, G.M. y LIEBER, M.M.:  
"Flow Cytometry of Renal Oncocytoma: Occurrence of DNA  
Polyploidy and Aneuploidy".  
J. Urol., 135: 1167-1171, 1986.
69. RAINWATER, L.M.; FARROW, G.M.; HAY, D. y LIEBER, M.M.:  
"Oncocytic Tumors of the Salivary Gland, Kidney and  
Thyroid: Nuclear DNA Patterns Studied by Flow Cytome-  
try".  
Br. J. Cancer, 53: 799-804, 1986.
70. ROBSON, C.; CHURCHILL, B.M. y ANDERSON, W.:  
"The Results of Radical Nephrectomy for Renal Cell Car-  
cinoma".  
J. Urol., 101: 297-301, 1969.
71. ROSENTHAL, C.L.; KRAFT, R. y ZINGG, E.J.:  
"Organ-Preserving Surgery in Renal Cell Carcinoma: Tu-  
mor Enucleation versus Partial Kidney Resection".  
Eur. Urol., 10: 222-228, 1984.
72. SARTORELLI, A.C.:  
"Malignant Cell Differentiation as a Potential Thera-  
peutic Approach".  
Br. J. Cancer, 52: 293-302, 1985.

73. SCOTTI, D.W.:  
"Malignancies in Infancy and Childhood; Clinical and Pathological Survey of 64 Consecutive Cases".  
N. Y. State J. Med., 39: 1188-1208, 1939.
74. SCHRECK, W.R. y HOLMES, J.H.:  
"Ultrasound as a Diagnostic Aid for Renal Neoplasm and Cyst".  
J. Urol., 103: 281-285, 1970.
75. SHEUNG-MEI YU, G.; RENDLER, S.; HERKOWITZ, A. y MOLNAR, J.J.:  
"Renal Oncocytoma".  
Cancer, 45: 1010-1018, 1980.
76. SIMINOVITCH, G.D.; MONTIE, J.E. y STRAFFON, R.A.:  
"Prognostic Indicators in Renal Carcinoma".  
J. Urol., 130: 20-23, 1983.
77. SKINNER, D.G.; COLVIN, R.B.; VERMILLION, C.D. PFISTER, R.C. y LEADBETTER, W.F.:  
"Diagnosis and Management of Renal Cell Carcinoma".  
Cancer, 28: 1165-1177, 1971.
78. SKINNER, D.G.; VERMILLION, C.D. Y COLVIN, R.B.:  
"The Surgical Management of Renal Cell Carcinoma".  
J. Urol., 107: 705-710, 1972.

79. SPRING, D.B.; ULIRSCH, R.C.; STARKE, W.R. y BROWN, S.:  
"Renal Oncocytoma Follow for Eighteen Years Without  
Resection".  
Urology, 26: 389-392, 1985.
80. STEPHENSON, R.A. y HEER, H.W.:  
"Flow Cytometry in Urologic Oncology".  
Urol. Clin. North Am., 13: 525-530, 1986.
81. STERBERG, S.S.; PHILIPS, F.S. y CRONIN, A.P.:  
"Renal Tumors and Other Lesions in Rats Following a  
Single Intravenous Injection of Daunomycin".  
Cancer Res., 32: 1029-1036, 1972.
82. SYRJÄNEH, K. y HJELT, L.:  
"Grading of Human Renal Adenocarcinoma".  
Scand. J. Urol. Nephrol., 12: 49-55, 1978.
83. TALJA, M.T.; KIVISAARI, L.M.; KOIVUNIEMI, A.P.; MÄKI-  
NEN, J.E. y LEHTONEN, T.A.:  
"Diagnostic Difficulties in Oncocyte-containing Renal  
Carcinoma".  
Scand. J. Urol. Nephrol., 20: 77-80, 1986.
84. THOENES, W.; STÖRKEL, S. y RUMPELT, H.J.:  
"Histopathology and Classification of Renal Cell Tumors  
(Adenomas, Oncocytomas and Carcinomas). The Basic Cyto-

Cytological and Histopathological Elements and Their Use for Diagnostics".

Path. Res. Pract., 181: 125-143, 1986.

85. TOSI, P.; LUZI, P.; BAAK, J.P.A.; MIRACCO, C.; SANTO-PIETRO, R.; VINDIGNI, C.; MATTEI, F.M.; ACCONCIA, A. y MASSAI, M.R.:

"Nuclear Morphometry as an Important Prognostic Factor in Stage I Renal Cell Carcinoma".

Cancer, 58: 2512-2518, 1986.

86. WALLACE, A.C. y NAIRN, R.C.:

"Renal Tubular Antigens in Kidney Tumors".

Cancer, 29:977-981, 1972.

87. WATERS, D.J.; HOLT, S.A. y ANDRES, D.F.:

"Unilateral Simultaneous Renal Angiomyolipoma and Oncocytoma".

J. Urol., 135: 568-570, 1986.

88. WATERS, W. y RICHIE, J.:

"Aggressive Surgical Approach to Renal Cell Carcinoma: Review of 130 Cases".

J. Urol., 122: 306-309, 1979.

89. WEIBEL, E.R.:

"Stereological Methods: vol. I. Practical Methods for

Biological Morphometry"

Academic Press Ed., Londres, 1979.

90. WEYMAN, P.j.; McCLENNAN, B. L.; STANLEY, R.J.; LEVITT, R.G. y SAGEL, S.S.:

"Comparison of Computed Tomography and Angiography in the Evaluation of Renal Cell Carcinoma".

Radiology, 137: 417-424, 1980.

91. ZHANG, G.; MONDA, L.; WASSERMAN, N.F. y FRALEY, E.E.:

"Bilateral Renal Oncocytoma: Report of Two Cases and Literature Review".

J. Urol., 133: 84-86, 1985.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. FRANCISCO JAVIER GONZALEZ DE CHAVES CALAMITA titulada CRITERIOS HISTOLOGICOS PARA EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE RIÑON

acordó otorgarle la calificación de APTO "CUM LAUDE" POR UNANIMIDAD

Sevilla, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 19\_\_\_\_

El Vocal,



El Presidente

El Vocal,

El Secretario,



El Vocal,

El Doctorado,

