

# Clínica Quirúrgica

## Tema 5.2. Tumores de riñón



**Fernando Luis Hernández de la Fuente**  
**José Luis Gutiérrez Baños**

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este tema se publica bajo Licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



# TUMORES DE RIÑÓN

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

### 1. Tumores del parénquima renal:

- a. Tumores epiteliales.
- b. Tumores mesenquimales.
- c. Manifestaciones clínicas.
- d. Diagnóstico.
- e. Factores pronósticos.
- f. Tratamiento.
- g. Cáncer renal y trasplante.

### 2. Bibliografía.

### 3. Tablas.

### 4. Figuras.

## INTRODUCCIÓN

El riñón está constituido por dos partes estructurales y ontogénicamente diferentes que son el parénquima renal y la vía excretora, lo que hace que los tumores que se originan en el riñón los dividamos en dos grupos diferentes, los del parénquima renal, cuya variedad más frecuente es el Carcinoma de células renales y los tumores de la vía urinaria (carcinomas de células uroteliales) cuyo origen está en el urotelio que tapiza cálices y pelvis renal, similares a los del uréter y en gran medida a los de vejiga.

La primera mención histórica acerca de la existencia de tumores renales data de 1.826 cuando König los describe por primera vez, aunque no fue hasta 1861 cuando Wolcott, de manera accidental, realizó la primera nefrectomía de un riñón tumoral, aunque pensó inicialmente que se trataba de la metástasis de un carcinoma hepatocelular.

## TUMORES DEL PARENQUIMA RENAL

Los tumores renales pueden ser benignos o malignos. Existen multitud de tipos histológicos de tumores renales; en la tabla 1 se muestra la última clasificación de la OMS de 2016 en función de su origen histogenético.

### TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

Son tumores poco frecuentes y de escasa relevancia clínica a excepción del oncocitoma y el adenoma papilar.

El **ONCOCITOMA RENAL** está compuesto de células grandes con un citoplasma eosinófilo rico en mitocondrias y se piensa que deriva de las células intercalares del túbulo colector; representa aproximadamente un 3% de los tumores renales y no presenta predilección por ninguno de los dos sexos. La distribución por edades es similar al carcinoma de células renales.

Suelen ser un hallazgo casual en ecografía o TAC ya que rara vez dan manifestaciones clínicas. Ni la ecografía ni el TAC permiten un diagnóstico preoperatorio certero. Su tratamiento debe de hacerse de manera similar a todas las masas sólidas renales.

El aspecto de estos tumores suele ser el de masas bien circunscritas, no encapsuladas, de tamaños variables entre 0,3 y 26 cm sin extensión hacia el tejido adiposo perirrenal o vena renal, si bien es frecuente la aparición de oncocitomas con infiltración del tejido adiposo sin que este fenómeno haya sido asociado hasta el momento a un comportamiento agresivo. El color es marrón caoba y es típico la presencia de una cicatriz estrellada de situación central con un estroma mixoide sin mostrar generalmente zonas de necrosis o hemorragia.

En cuanto a la incidencia de multicentricidad y bilateralidad se estima en un 5%. En casos poco habituales, numerosos tumores de diferentes tamaños pueden estar presentes en ambos riñones aplicando el término de oncocitosis u oncocitomatosis.

Microscópicamente adopta un patrón túbulo-alveolar o trabecular, aunque existe una variante macroquística, formado por células de citoplasma eosinófilo finamente granular, con un núcleo redondo y uniforme de situación central, sin signos de atipia y sin actividad mitótica pudiendo aceptar un mínimo grado de pleomorfismo nuclear. Al tratarse de un tumor benigno no está justificado el asignar grados nucleares.

El estudio ultraestructural mediante microscopía electrónica revela un elevado contenido en mitocondrias así como una disminución generalizada del resto de organelas intracitoplasmáticas y ausencia de gotas de origen lipídico.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas estos tumores reaccionan frente a los anticuerpos E-cadherina, CD15, S100A, CD117 y citoqueratinas. La queratina 7 suele ser negativa o focalmente positiva.

No existen alteraciones regulares en el cariotipo del oncocitoma, aunque se describen alteraciones en el ADN mitocondrial y en los cromosomas 1, 14 e Y.

Los **ADENOMAS PAPILARES** del riñón generalmente no están encapsulados, presentan arquitectura papilar o tubular de bajo grado nuclear y diámetro menor a 15 mm. Hasta 2015, los adenomas, se definían como tumores que median 5 mm o menos. La decisión de elevar el punto de corte respecto al tamaño hasta 15 mm se basa en la evidencia que tumores no encapsulados de bajo grado de este tamaño no tienen capacidad metastásica. Hay que tener cuidado al diagnosticar este tipo de tumor en biopsias por aguja ya que podría no estar representado la verdadera ausencia o presencia de la cápsula y el grado de heterogenicidad.

Son las neoplasias más comunes estimándose su incidencia en el 10% de los riñones de pacientes menores de 40 años y hasta el 40% en riñones de personas mayores de 70 años. Se observan en pacientes con largo tiempo en hemodiálisis, en enfermedad quística adquirida o en riñones escleróticos por enfermedad vascular.

Las características genéticas revelan un parecido casi total con los carcinomas papilares en cuanto a la pérdida del cromosoma Y siendo las trisomías de los cromosomas 7 y 17 la primera aberración visible.

Los protocolos actuales no contraindican la presencia de adenomas papilares para el trasplante renal.

### TUMORES EPITELIALES MALIGNOS

#### CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES:

Entre el 60-80% se encuentran de forma incidental en pruebas de imagen. Frecuentemente se diseminan por vía hematógena por las venas del seno, vena renal, vena cava y desarrollan metástasis pulmonares. La extensión a venas lumbares desde la vena renal facilita la diseminación al plexo venoso paravertebral favoreciendo la extensión a sistema nervioso central, cabeza y cuello y huesos. Las metástasis linfáticas pueden englobar a región hiliar, aórtica y región de la cava incluso ganglios torácicos directamente.

#### • **Epidemiología:**

Representa el 90% de los tumores renales y el 2-3% de todos los cánceres. Tiene una mayor incidencia en los países desarrollados. Su incidencia está en aumento, en 2018 se diagnosticaron en el mundo más de 400.000 nuevos casos. En la Unión Europea en 2018 se diagnosticaron 136.000 casos nuevos y en España se diagnosticaron en 2019 algo más de 5.000 casos. Es el tumor urológico más letal ya que el 40% de los pacientes fallecen por su causa frente al 20% que lo hacen por cáncer de vejiga o próstata. Su incidencia parece aumentar con una tasa de 2,5% anual. Tiene ligera predilección por el sexo masculino con una ratio de 3:2 y un pico de incidencia entre los 60 y 70 años si bien puede verse en todas las edades incluida la infantil donde tienen un aspecto y comportamiento biológico similar al del adulto.

#### • **Etiología:**

Es desconocida. Algunos estudios han encontrado un aumento significativo de riesgo en los pacientes fumadores y de hecho se piensa que el tabaco está implicado en el 39% de los cánceres renales. La presencia de un genotipo acetilador lento (pacientes con polimorfismo en el gen N-acetiltransferasa-2) incrementaría el riesgo provocado por el hábito tabáquico. También se ha relacionado con el consumo prolongado de analgésicos de la familia de las fenacetinas, obesidad, hipertensión, enfermedad renal quística adquirida (en pacientes con largo periodo de hemodiálisis) exposición profesional (algunos autores lo asocian al asbesto o al tricloroetileno).

Se ha provocado de forma experimental en animales mediante inyecciones intrarrenales de Thorotrast, y existe un virus, llamado de Lucké, de la familia del Herpes simple, que provoca la aparición de carcinomas renales espontáneos en animales. En el hombre, Cocchiara aisló antígenos del virus del Herpes simple en carcinomas renales poniendo de manifiesto la posible importancia de los virus ADN en la génesis tumoral aunque este hecho no ha sido comprobado con posterioridad.

La mayoría de los carcinomas renales son esporádicos si bien los avances en patología molecular hace cada vez más evidente la etiología hereditaria en ciertos casos. Los más conocidos son el síndrome de von Hippel Lindau que se debe a mutaciones en el gen VHL que asocia la aparición de carcinomas renales, hemangioblastomas del sistema nervioso central, quistes y tumores pancreáticos y feocromocitoma; el síndrome de Birt-Hogg-Dubé por alteración del gen FLCN en el cuál aparecen tumores renales, principalmente cromóforos y oncocitomas, junto con quistes renales y pulmonares y el síndrome de Bourneville o esclerosis tuberosa por alteraciones en los genes TSC1/TSC2 en el cuál además de angiomiolipomas grandes y bilaterales se pueden ver oncocitomas, tumores de células claras y oncocitomas asociados a la presencia de fibromas cutáneos y alteraciones en el sistema nervioso central que generan epilepsia y déficits neurológicos. Existen otras muchas alteraciones genéticas asociadas a tumores renales que se resumen en la Tabla 2.

## • Anatomía Patológica:

Existen múltiples subtipos de carcinoma de células renales con características histológicas y de comportamiento específicas:

### 1. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES DE CÉLULA CLARA

Es una neoplasia maligna que a lo largo de los años ha adquirido distintos términos como hipernefoma o tumor de Grawitz. Originada de células de los túbulos renales. Es el tipo más frecuente de los carcinomas de células renales, y comprende cerca de un 70% de las neoplasias epiteliales renales. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes en la sexta década de la vida.

Macroscópicamente se trata de tumoraciones de tamaños variables, de color amarillo-naranja, revelando un alto contenido en sustancias de carácter lipídico. La presencia de áreas de necrosis y hemorragia son frecuentes proporcionando un color rojo-marrónáceo. Puede observarse degeneración quística (Figura 1) y áreas de calcificación distrófica. Tienen un patrón de crecimiento expansivo más que infiltrativo, siendo este último más frecuente en tumores grandes. En muchas ocasiones muestran una pseudocápsula, que puede verse atenuada en ciertas zonas.

La extensión por contigüidad se produce hacia la pelvis, la glándula adrenal y más frecuentemente al sistema venoso renal, y a partir de ahí, puede avanzar directamente por la vena cava. A veces, presenta metástasis intrarrenales en forma de pequeños nódulos satélite (5%). Debido a este importante componente de extensión por vía venosa, es importante explorar de forma exhaustiva las venas del seno renal y del tejido adiposo perirrenal.

Algo más de un 50% de los casos se encuentran limitados al riñón en el momento del diagnóstico, mientras que un 25% a 30% aproximadamente presentan metástasis.

El estudio histopatológico del carcinoma de células claras nos muestra una neoformación de crecimiento expansivo con un estroma muy vascularizado (Figura 2), con un patrón arquitectural de predominio alveolar aunque pueden verse otros patrones, como microquístico, tubular, pseudopapilar y frecuentemente formación de quistes con exudado intraluminal.

Los carcinomas de célula clara, a pesar de su nombre, pueden estar formados por células de citoplasma claro o granular eosinófilo.

En la diferenciación sarcomatoide el tumor muestra macroscópicamente unas áreas blanquecinas y microscópicamente una morfología de células alargadas y ocurre en un 5% de los casos y se asocia con peor pronóstico. En un 4% de los casos puede observarse una diferenciación rabdoide, que se caracteriza por células con abundante citoplasma granular

y eosinófilo. En muchos de estos casos se observa la coexistencia de diferenciación rabdoide y sarcomatoide.

El grado histológico, después del estadio clínico patológico, es el factor pronóstico más importante en el carcinoma de células claras y entre los diferentes sistemas propuestos, el grado nucleolar (Tabla 3) han mostrado su utilidad, con una buena correlación con la supervivencia en estudios a largo plazo. El grado se asigna de acuerdo con el mayor presente en toda la extensión neoplásica.

Los marcadores inmunohistoquímicos son fundamentales para el diagnóstico hoy en día, tanto para una aproximación en la biopsia por cilindro o en enfermedad metastásica para demostrar un primario renal, como para el diagnóstico diferencial de los tipos tumorales renales. Los anticuerpos del carcinoma de células renales de célula clara (CCRCC) son positivos para citoqueratinas, CD10, PAX2, PAX8, anhidrasa carbónica y marcador de carcinoma de células renales.

Los carcinomas de células claras pueden ocurrir de forma esporádica y también familiar, como enfermedad Von Hippel Lindau, síndromes de Cowden o Birt-Hogg-Dubé, entre otros. La mayor parte no están relacionados con la enfermedad de Von Hippel Lindau, pero comparten ciertas características genéticas. Las deleciones en el brazo corto del cromosoma 3 son comunes en esta variante. Estudios recientes de secuenciación genómica han demostrado que el locus 3p alberga al menos cuatro genes supresores de tumores CCRCC. Mutaciones adicionales puede haber en el CCRCC, como la pérdida alélica en el cromosoma 14q.

## 2. NEOPLASIA RENAL QUÍSTICA MULTILOCULAR DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD

Representan menos del 1% de todos los tumores renales. El pronóstico es excelente.

Macroscópicamente son tumores encapsulados formados por quistes de diferentes tamaños con contenido seroso, gelatinoso o hemorrágico. Las paredes de los quistes son delgadas y la presencia de áreas sólidas descarta el diagnóstico. Histológicamente, los quistes están revestidos por una capa de células de citoplasma claro con núcleos pequeños y sin nucléolo. El dato histológico característico es la presencia de agregados de células tumorales en los tabiques fibrosos como los que revisten el quiste. La presencia de áreas sólidas, diferenciación sarcomatoide, permeación vascular o necrosis son incompatibles con el diagnóstico.

Mutaciones VHL han sido identificadas y también deleciones en 3p al igual que los carcinomas de células renales de célula clara.

## 3. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES PAPILAR

Es el segundo tipo de morfología encontrado dentro de los carcinomas de células renales (18%). Pueden ser bilaterales y multifocales. La mayoría son esporádicos, aunque también verse dentro de los síndromes hereditarios (tabla 2). Se trata de un tumor parenquimatoso maligno con una arquitectura papilar o tubulo-papilar que debe ser predominante en más del 70 % de los campos examinados. Suele ser hipo o avascular en la angiografía.

Se observa en pacientes pediátricos y añosos, siendo la media entre los pacientes de 60 años. Este es un tumor con una frecuente asociación clínica con la enfermedad quística renal adquirida o riñones en estadio terminal. En las zonas del riñón aparentemente conservadas se suelen observar adenomas múltiples e hiperplasias papilares. Macroscópicamente son tumores de coloración grisácea, amarillenta, incluso marronácea, frecuentemente encapsulados con necrosis masiva. Microscópicamente, se observa un patrón de formaciones

papilares con gran tendencia a la necrosis central. Es bastante frecuente en los ejes conectivos la presencia de macrófagos cargados de sustancias lipídicas (xantomizados).

Existen dos variantes morfológicas: Tumores tipo 1, que presentan papilas revestidas por células pequeñas dispuestas en capa única y que suelen ser multifocales. Tumores tipo 2, formados por células de mayor grado nuclear con citoplasma eosinófilo y núcleos pseudo-estratificados. Los tumores de tipo 1 generalmente son de bajo grado y mejor pronóstico que los de tipo 2.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas son positivos frente a los anticuerpos Vimentina, citoqueratinas, racemasa, PAX2 y PAX8 y marcador de carcinoma de células renales con reactividad variable para CD10.

Desde el punto de vista citogenético han sido asociadas con trisomías de los cromosomas 7 y 17 y pérdida del cromosoma Y. Aproximadamente el 13% de los carcinomas papilares esporádicos han demostrado mutaciones en *MET*.

Estudios recientes de caracterización molecular confirman que el tipo 1 y tipo 2 tienen alteraciones genéticas diferentes, además del tipo 2 clasificarse en tres subgrupos basadas en diferencias moleculares relacionados con la supervivencia.

#### 4. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES CROMÓFOBO

Representan el 5-7% de todos los carcinomas de células renales. La mayoría son esporádicos, pero hay formas hereditarias. Las células cromófobas fueron descritas por Bannasch en 1980 en carcinomas inducidos de forma experimental en ratas al someterlas a exposición con nitrosomorfolina.

Clínicamente no se diferencia de ninguno de los otros tumores epiteliales malignos. Epidemiológicamente, el pico de edad más frecuente de presentación es la sexta década de la vida. Tienen un pronóstico favorable y el estadio, el cambio sarcomatoide, la necrosis y la invasión linfática son factores predictivos independientes. Los carcinomas de células renales cromófobos no se gradúan.

El análisis macroscópico nos revela una tumoración que frecuentemente se proyecta fuera de la superficie renal con una media de 7 cm; de color que va desde claro a marrón, con escasas zonas de necrosis, y raras imágenes hemorrágicas.

Histológicamente son tumoraciones de patrón sólido, aunque con microquistes, patrón tubular o trabecular ocasionales. El carcinoma de células renales cromóforo clásico muestra células pálidas con citoplasma reticular y membranas celulares prominentes (conocidas como vegetantes) con núcleo en forma de uva pasa. La variante eosinofílica presenta binucleación y halos perinucleares. En numerosas ocasiones estos tipos celulares aparecen de forma mixta. El oncocitoma puede parecerse a la variante eosinofílica del cromóforo, y un grupo reducido de tumores presentan solapamiento histológico entre oncocitoma y cromóforo, frecuente en la oncocitosis renal y en el Birt-Hogg-Dubé.

Muestra positividad para hierro coloidal y aplicando técnicas de inmunohistoquímica, estos tumores reaccionan con anticuerpos frente a E-cadherina, CD117 y de manera difusa frente a la citoqueratina 7.

Desde el punto de vista de la citogenética existen aberraciones cromosómicas diferentes con una intensa pérdida en los cromosomas 1, 2, 6, 7, 10, 13, 17 y 21. Esta masiva pérdida cromosómica da lugar a un índice de DNA hipodiploide. Se han descrito por otro lado mutaciones en p53 (30%) y PTEN (9%).

## 5. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES ASOCIADOS A LA TRASLOCACIÓN FAMILIA MIT

El carcinoma de células renales asociado a la traslocación Xp11.2 ya fue incluido en la anterior edición de la OMS (2004). Estos carcinomas renales son de predominio pediátrico y en adultos suponen alrededor de un 2-4% de todos los casos de carcinomas de células renales. Los carcinomas de células renales asociados a la traslocación de la familia MiT albergan fusiones de genes que involucran a dos miembros (TFE3 y TFEB) de los factores de transcripción de la familia MiT. Los carcinomas de células renales asociados con translocaciones Xp11 albergan fusiones de genes que involucran al TFE3 y los asociados con la translocación t(6;11) albergan una fusión del gen TFEB.

La quimioterapia es un factor de riesgo.

Macroscópicamente son similares a lo carcinomas de células renales de célula clara. Histológicamente muestran simultáneamente varios patrones morfológicos como papilar, alveolar siendo un dato útil para el diagnóstico la presencia de papilas cubiertas de células con citoplasmas grandes de célula clara aunque también pueden presentar células eosinófilas. Es frecuente la necrosis focal y raramente hay infiltrado linfocítico y algunos de los carcinomas asociados a los genes de fusión TFE3 presentan pigmento melánico. El estudio inmunohistoquímico además de la positividad para RENCC, CD10, Racemasa, E-cadherina y PAX8 muestran positividad nuclear para TFE3 y una reactividad limitada para citoqueratinas. Se puede ampliar el estudio de positividad inmunohistoquímica de TFE3 con estudios de FISH y PCR.

## 6. LEIOMOMATOSIS HEREDITARIA Y CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES-ASOCIADO A UN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

En el 85% de los casos, están presentes leiomiomas uterinos y cutáneos, frecuentemente en tórax y brazos y pueden ser dolorosas. Incluso puede existir hiperplasia nodular adrenal uni o bilateral. Histológicamente son lesiones papilares con células grandes eosinófilas, grandes núcleos y prominente nucleolo eosinófilo. Inmunohistoquímicamente pierden la expresión de fumarato hidratasa. El pronóstico es malo con diseminación temprana.

## 7. CARCINOMA TUBULAR MUCINOSO Y DE CÉLULAS FUSIFORMES

Representan menos del 1% de las neoplasias renales. Las células tumorales presentan estructuras tubulares formadas por células cuboidales, con núcleos de bajo grado y células fusiformes con mucina extracelular.

La mayoría tienen un curso indolente pero han sido descritos metástasis ganglionares y hepáticas.

Genéticamente se han relacionado con los carcinomas papilares por la semejanza inmunohistoquímica.

## 8. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES CON DÉFICIT DE SUCCINATO DESHIDROGENASA

Tumores poco frecuentes que representan menos del 0,2% de los carcinomas renales. Generalmente se da en pacientes jóvenes y la mayoría de ellos con mutaciones germinales en alguno de los genes SDH, más frecuentemente en SDHB.

La característica histológica principal es que la presencia de células con citoplasma eosinófilo, vacuolizado, además de mastocitos intratumorales. Para el diagnóstico es necesario la pérdida de tinción inmunohistoquímica de SDHB. La gran mayoría son de bajo grado



con buen pronóstico, asimismo, al igual que en otros carcinomas de células renales, la transformación sarcomatoide, implicará peor pronóstico.

## 9. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES TUBULOQUÍSTICO

Representa menos del 1% de los tumores renales. Son multiquísticos, con quistes de pequeño o mediano tamaño, histológicamente revestidos por una sola capa de células eosinófilas aplanadas, columnares o en tachuela, con núcleos grandes o irregulares con nucleolo prominente. Al igual que los carcinomas de células renales papilares presentan ganancia de cromosoma 7 y 17 y pérdida de cromosoma Y.

## 10. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES PAPILAR DE CÉLULA CLARA

Representa menos del 4% de los tumores renales. Puede ser esporádico o encontrarse en tumores con enfermedad renal terminal.

Son tumores no encapsulados frecuentemente con cambio quístico. El estudio histológico muestra patrón papilar, tubular, acinar, sólido o quístico. Las células tumorales presentan citoplasma claro con células columnares bajas o cuboidales con núcleos alineados (Figura 3). Suelen presentar positividad para CK7, al igual que los carcinomas de células renales papilares, pero racemasa negativo.

Presentan buen pronóstico.

## 11. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES ASOCIADOS A ENFERMEDAD QUÍSTICA ADQUIRIDA

Esta entidad, frecuentemente bilateral, es exclusiva en pacientes con enfermedad quística adquirida y representa un tercio de todas las neoplasias epiteliales en enfermedad renal terminal.

El estudio histológico muestra varios patrones de crecimiento y el hallazgo más consistente es la presencia de agujeros irregulares, intra o intercitoplasmáticos, que le confiere un aspecto cribiforme o microquístico.

Suelen tener comportamiento indolente por el diagnóstico temprano, aunque aquellos con características histológicas adversas pueden metastatizar.

## 12. CARCINOMA DE DUCTOS COLECTORES

Tumor epitelial maligno procedente de las células de los ductos colectores de Bellini, poco frecuente que resulta el 1-2% de los tumores renales.

Se localizan generalmente en la médula, están mal definidos y de coloración blanquecina al estudio macroscópico, con nódulos satélites, hemorragia y necrosis. Histológicamente, suele ser una proliferación epitelial en forma de túbulos, o tubulopapilar, incluso tubuloquística, monocapa, con un patrón ductal infiltrante y un estroma desmoplásico. El citoplasma puede ser pálido o eosinófilo con un nucleolo prominente. Se observan numerosas mitosis, apoptosis y necrosis, siendo habitual la presencia de transformación sarcomatoide.

El pronóstico es malo, con afectación linfática al diagnóstico y con alta prevalencia a las metástasis con poca respuesta a la inmunoterapia y quimioterapia.

Se ha descrito la amplificación de c-erbB-2/Her2, siendo quizá lo más significativo que no presentan alteraciones en 3p ni en el cromosoma 17.

## 13. CARCINOMA MEDULAR

Este tipo de neoplasia es aún más rara y agresiva que la anterior, asociado a la anemia falciforme y que se da en edades muy jóvenes (10-40 años). Tumor de predominio medular constituido por tejido grisáceo de bordes mal definidos y con focos de necrosis y hemorragia. Características superpuestas al carcinoma de conductos colectores que incluye tumor de alto grado con túbulos, glándulas y estructuras tubulopapilares con necrosis, desmoplasia e inflamación. Es frecuente observar mucina intracitoplasmática. Los citoplasmas son eosinófilos con núcleos pleomórficos. Es posible identificar hematíes falciformes. El pronóstico es nefasto, incluso de pocas semanas, si tienen metástasis al diagnóstico. Estudios genéticos encuentran similitudes con el carcinoma urotelial.

## 14. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES NO CLASIFICABLE

No es una entidad propia sino un diagnóstico para aquellos tumores que no encajan en ninguno de los subtipos de carcinoma de células renales, que incluyen tumores con la combinación de las características de más de un subtipo reconocido incluso tumores puramente sarcomatoides. Así, pueden ser de bajo o alto grado.

### TUMORES MESENQUIMALES BENIGNOS

Los **HEMANGIOMAS** son tumores pequeños de origen vascular que ocasionalmente causan hematuria recidivante y casi siempre corresponden a hallazgos autópsicos.

Los **FIBROMAS O TUMORES RENOMEDULARES DE CÉLULAS INTERSTICIALES** se localizan fundamentalmente en la médula renal, miden menos de 1cm de diámetro y suelen ser hallazgos casuales.

El **ANGIOMIOLIPOMA** está compuesto de vasos sanguíneos, fibras musculares y grasa en proporción variable. Pertenece a la familia de los PEComas (perivascular epithelioid cell tumours). Representa entre el 1 y 2 % de los tumores de riñón. Puede aparecer de forma aislada o formando parte del complejo de la esclerosis tuberosa de Bourneville (el 80% de estos pacientes tienen angiomiolipomas). Suelen ser un hallazgo casual ya que generalmente son asintomáticos. En los pacientes con esclerosis tuberosa suelen ser pequeños, múltiples y bilaterales. Cuando alcanzan gran tamaño dan síntomas en relación con la presencia de masa local e infartos intratumorales lo que se traduce en dolor en flanco y ocasionalmente en cuadros de shock hipovolémico (síndrome de Wunderlich). No se han descrito metástasis aunque a veces se observan angiomiolipomas extrarenales y en ganglios linfáticos como una manifestación de multicentricidad. El diagnóstico típico es con la ecografía en la que se observa una masa hiperrefringente por el alto contenido de tejido adiposo y que es altamente sugestiva de este tumor; en el TAC se observa la presencia de tejido adiposo en el tumor (Figura 4). Sin embargo, la existencia de lipomas puros renales y de angiomiolipomas con escaso componente adiposo hace que la sensibilidad y la especificidad de las técnicas radiológicas no alcance el 100%. Los tumores menores de 4 centímetros no suelen necesitar tratamiento y únicamente precisan la realización de controles ecográficos periódicos. En tumores grandes se aconseja cirugía conservadora renal o la embolización supraselectiva de los mismos. En los casos de esclerosis tuberosa se puede utilizar el inhibidor mTOR everolimus para disminuir el tamaño de los mismos.

## TUMORES MESENQUIMALES MALIGNOS

Son tumores raros (< 1,5%), siendo el más frecuente el **LEIOMIOSARCOMA** (1%). Su diagnóstico preoperatorio es pocas veces posible siendo el estudio histopatológico el que permite su diagnóstico definitivo. El tratamiento de elección es la cirugía, habiéndose propuesto tratamiento combinado a la misma con radioterapia y quimioterapia dada la elevada incidencia de recidivas locales y metástasis precoces.

### • Clínica (Tabla 4):

El desarrollo de las técnicas de diagnóstico por la imagen ha modificado el patrón diagnóstico de estos tumores. Más del 50% de los carcinomas de células renales son diagnosticados de forma incidental durante la evaluación radiológica por síntomas o procesos no relacionados con el mismo.

La tríada clásica de Guyon constituida por dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable solo se ve entre el 6 y 10% de los casos. La manifestación urológica más frecuente es la hematuria que se observa en un 60% de los pacientes y es consecuencia de la infiltración del sistema pielocalicial, generalmente es indolora aunque ocasionalmente puede provocar cólicos nefríticos por el paso de coágulos; esta hematuria es de intensidad variable y aparición y desaparición caprichosa, a veces los pacientes refieren la presencia de coágulos alargados (coágulos vermiformes) debido al paso de la sangre por el uréter. Un 40% de los pacientes sintomáticos suelen referir dolor crónico, sordo en flanco; es un síntoma tardío y se debe a la distensión de la cápsula renal o a invasión de estructuras vecinas. Ocasionalmente se producen episodios de hemorragia retroperitoneal aguda con cuadros de shock, dolor y aparición súbita de masa (síndrome de Wunderlich). En un 1% de los pacientes se observa la aparición súbita de varicocele izquierdo en relación con trombosis tumoral de la vena renal izquierda.

Aproximadamente un 30% de los pacientes presenta síntomas paraneoplásicos en el carcinoma renal, lo que le valió el sobrenombre de “tumor del internista”. Es frecuente la aparición de astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, aumento de VSG, síntomas gastrointestinales, disfunción hepática no tumoral o síndrome de Stauffer cuya etiopatogenia no es bien conocida y produce alteraciones hepáticas inespecíficas, anemia, policitemia por secreción de productos eritropoyetín-like, hipertensión arterial de origen múltiple (secreción de renina, fístulas arteriovenosas, policitemia etc) y cuadros de hipercalcemia también de origen múltiple (secreción de sustancias PTH-like, destrucción ósea metastásica, etc.).

Otras veces los síntomas vienen derivados de la existencia de metástasis las cuales se observan en un 20-25% de los pacientes en el momento del diagnóstico; las localizaciones más frecuentes son en pulmón (70%), y hueso (65%) donde son líticas, hígado (40%), cerebro (12%), riñón contralateral (23%) y suprarrenales (15%) aunque pueden afectar cualquier otra parte del organismo sobre todo en las fases finales de la evolución tumoral.

### • Diagnóstico:

La exploración física tiene un papel muy limitado. Ocasionalmente se puede palpar masa renal, especialmente en tumores grandes de polo inferior y en pacientes delgados, y en casos de extensión del tumor a vena cava puede aparecer varicocele no reductible o edemas en las extremidades inferiores.

La evaluación de las masas renales ha ido variando en el tiempo. En la actualidad se fundamenta en la ecografía y TAC.

La **ECOGRAFÍA** permite el diagnóstico de masa renales muy pequeñas, inclusive inferiores a 1 cm, apareciendo la mayoría de las veces como masas sólidas hiperecogéncias sin refuerzo posterior que pueden distorsionar la silueta renal en función del tamaño y localización de dichas masas; la presencia de zonas de necrosis le da un aspecto irregular al contenido de dichas masas. Hay que tener en cuenta que no existen características específicas del carcinoma renal y que además podemos encontrarnos con tumores muy necrosados o con las variedades quísticas del carcinoma renal lo que aún dificulta mucho su diferenciación de otras lesiones quísticas benignas siendo necesario valorar la presencia de irregularidades y nódulos en la pared del quiste o la aparición de ecos intraquisticos. Con efecto doppler podemos poner de manifiesto una hipervascularización (hay que tener en cuenta que aproximadamente un 15% de los tumores renales son hipovasculares) y presencia de fístulas arterio-venosas. La ecografía permite también el estadiaje locoregional especialmente en la valoración hepática y de las venas renales y cava. La exactitud diagnóstica de la ecografía en las masas renales alcanza un 90%, descendiendo al 70% en el estadiaje.

El **TAC** (Figura 5) detecta masas aún más pequeñas que la ecografía. Requiere el estudio con y sin administración de contraste observándose un aumento superior a 20 Unidades Hounsfield en los casos de masas sólidas, si bien nuevamente los tumores quísticos y los hipovasculares pueden ser difíciles de evaluar de esta forma. Los tumores sólidos presentan un aspecto muy variable debido a la presencia o no de zonas necróticas, hemorrágicas y calcificadas. La mayoría de las veces el TAC sólo confirma el diagnóstico realizado previamente con la ecografía pero nos permite mejorar el estadiaje locoregional especialmente respecto de la infiltración de la grasa perirenal y los vasos venosos; las adenopatías son detectables cuando superan los 5 mm pero en el carcinoma renal entre un 50 y 60% de estas adenopatías son inflamatorias y no podemos diferenciarlas con esta exploración. En general el TAC tiene una fiabilidad del 90% en el diagnóstico de extensión tumoral.

La **RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR** generalmente se reserva para los casos en que debido a insuficiencia renal o alergia a contrastes yodados o embarazo no podamos utilizar el TAC o bien en casos en que éste no permite un diagnóstico adecuado de la infiltración local o venosa, ya que por lo demás no presenta ninguna ventaja respecto del TAC. Ni TAC ni RMN permiten distinguir unas variantes histológicas de otras pese a que se han descrito ciertas peculiaridades de algunas de ellas.

La **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)** en el diagnóstico y seguimiento de los tumores renales tiene un valor indeterminado no siendo en la actualidad una investigación estándar en el carcinoma renal.

Los **ESTUDIOS ISOTÓPICOS** han quedado reducidos al diagnóstico de las metástasis óseas.

La **BIOPSIA DE LAS MASAS RENALES** se utiliza cada vez más en el diagnóstico, sobre todo en casos de vigilancia y de terapias ablativas, o en pacientes con metástasis al diagnóstico antes de iniciar la terapia sistémica. Tiene una sensibilidad del 99,1% y especificidad del 99,7% para la presencia de malignidad, no obstante, aún hay un 8% de casos que no son concluyentes. En los casos donde la morfología no es la habitual del carcinoma convencional el diagnóstico es más complejo y se recomienda la realización de varias tomas de biopsia en diferentes zonas del tumor. En los casos de lesiones quísticas su rendimiento disminuye de forma importante por lo que no se recomienda, excepto en los casos en que existen áreas sólidas sobre las que se puede tomar la muestra. La concordancia entre el tipo histológico de la biopsia y la de la pieza extraída en la cirugía es del 90%. En las masas en que se va a realizar cirugía no es necesaria su realización previa dada la elevada eficacia diagnóstica de las pruebas de imagen.

## • **Historia natural y factores pronósticos:**

La historia natural es muy variable; el tumor se disemina por vía linfática, hemática y por contigüidad, pudiendo diseminarse a cualquier órgano. Están descritos casos de estabilizaciones tanto del tumor primario como de las metástasis por largos períodos de tiempo, inclusive de hasta 37 años; pero también están descritos casos de recurrencias tardías inclusive 30 años después de realizar la nefrectomía y habiendo estado hasta entonces libre de enfermedad, lo que obliga a un seguimiento prácticamente de por vida a estos pacientes. Siempre se ha considerado la posibilidad de regresión espontánea de estos tumores especialmente de las metástasis pulmonares, si bien de los poco más de 100 casos descritos en la literatura no llegan al 50% los que tenían confirmación histológica.

Se han descrito múltiples factores pronósticos los cuales los podemos agrupar en 4 grandes apartados (Tabla 5), siendo el estadiaje (Tabla 6) y los factores histológicos los más empleados. Los factores histológicos incluyen el grado tumoral, el subtipo histológico, la presencia de zonas sarcomatoides, la invasión microvascular, la necrosis tumoral y la invasión del sistema colector empeora el pronóstico mientras que las variedades cromóforas y papilares se asocian a un mejor pronóstico. En general, en el carcinoma renal de células claras, se observa supervivencia a los 5 años entre el 74 y 96% para el estadio I, 65 y 80% para el II, 40 y 60% para el III y 0 a 20% para el IV.

En los casos de pacientes tratados quirúrgicamente la supervivencia cáncer específica a 5 años es del 71% en el de célula clara, 88% en el cromóforo y 91% en el papilar, siendo éstos de mejor pronóstico el tipo 1 que el tipo 2.

La clínica Mayo desarrolló un sistema de puntuación que permite clasificar a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo de progresión (Tabla 7); los pacientes de bajo riesgo desarrollarán metástasis en el 3% de los casos a los 5 años y 7,5% a los 10; los de riesgo intermedio lo harán en un 26 y 36% respectivamente y los de alto en el 69 y 76%. Este sistema nos permite no solo establecer un pronóstico, sino planificar el seguimiento en función del riesgo.

Se han descrito numerosos factores moleculares (tabla 5), si bien hasta el momento no se ha demostrado que mejoren la precisión en el pronóstico respecto de los sistemas que tenemos en la actualidad, tampoco han sido extensamente validados por lo que no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual.

Se han desarrollado diversos nomogramas postoperatorios combinando diversos factores pronósticos que parece que mejoran la capacidad predictiva respecto del estadiaje TNM y el grado tumoral y que han sido validados. Existen nomogramas tanto para el tumor localizado como para el diseminado (Tabla 7 y 8).

## • **Tratamiento del Cáncer Renal:**

En la actualidad la cirugía sigue siendo la primera y mejor opción de tratamiento con intención curativa del cáncer renal en los casos de enfermedad localizada, si bien, las técnicas ablativas (tratamiento directo de la lesión mediante diferentes energías, crioterapia o radiofrecuencia, principalmente), han demostrado ser una alternativa viable en lesiones de pequeño tamaño (<3-4cm). En la enfermedad metastásica/diseminada la exéresis del tumor primario, si se acompaña de la extirpación de todos los focos metastásicos, ha demostrado ser también, la mejor opción de tratamiento, siempre que esta sea técnicamente viable y el paciente se encuentre dentro del grupo de riesgo bajo/intermedio del IMDC (Tabla 9).

## A. Enfermedad localizada (cT1-2N0M0) y localmente avanzada (cT1-4N1M0):

1. **Cirugía:** la nefrectomía radical, es decir, la extirpación del riñón junto a la grasa perirrenal y la fascia de Gerota, ha sido el tratamiento de elección histórico, mediante abordaje abierto, descrito por Robson en el año 1963, y posteriormente laparoscópico por Clayman en 1991. Actualmente el abordaje laparoscópico se ha impuesto como la primera alternativa, incluso en la enfermedad localmente avanzada, siempre que técnicamente sea posible y la seguridad oncológica no se vea comprometida, ya que ha demostrado resultados oncológicos equiparables a la cirugía abierta pero con una menor morbilidad (principalmente menor sangrado e infección de herida quirúrgica), así como un menor requerimiento analgésico y estancia hospitalaria. En los casos de masas renales  $\leq 7\text{cm}$  (cT1a y cT1b) la extirpación únicamente de la lesión tumoral bien mediante nefrectomía parcial (se extirpa la lesión junto a un margen de tejido renal perilesional) o bien la tumorectomía (se extirpa únicamente la lesión) es considerado, siempre que técnicamente sea posible, e independientemente del abordaje utilizado, el tratamiento de elección, habiendo demostrado similares resultados oncológicos a la nefrectomía radical, con una mejor función renal a largo plazo y menor riesgo de patología cardiovascular aportando, por lo tanto una similar supervivencia cáncer específica pero asociando una mayor supervivencia global frente a la cirugía radical. No obstante ese beneficio no se ha demostrado en pacientes  $\geq 75$  años. Es por ello que a pesar de que prioricemos la cirugía de conservación nefronal, hay que tener en cuenta que esta deberemos indicarla de manera absoluta, relativa y o electiva, según el escenario, individualizando en cada caso (Tabla 10). Actualmente la cirugía laparoscópica asistida por robot está permitiendo abordar de forma mínimamente invasiva, bien mediante nefrectomía parcial o tumorectomía, casos de elevada complejidad, no ya por su tamaño, si no por su localización, suponiendo una herramienta de gran utilidad. Como procedimientos añadidos a la nefrectomía debemos destacar o considerar:
  - a. **Adrenalectomía:** la extirpación de la glándula suprarrenal estará indicada siempre que se sospeche radiológica y/o intra-operatoriamente su afectación, generalmente tumores de polo superior y/o de gran tamaño que parezcan infiltrar la misma.
  - b. **Linfadenectomía:** No parece aportar beneficio oncológico de forma global, no obstante la exéresis de los ganglios que por su aspecto radiológico y/o intraoperatorio parezcan estar afectados, será necesario para una mejor estadificación.
  - c. **Trombectomía con/sin circulación extracorpórea:** el cáncer renal, especialmente la estirpe de célula clara, tiene un importante tropismo vascular y en su progresión local no es infrecuente la presencia de trombos tumorales que pueden llegar a alcanzar la aurícula. Según el nivel de afectación del trombo puede ser necesario para su abordaje, la parada cardiaca tras hipotermia y la asistencia circulatoria extracorpórea, siendo recomendable la realización de este tipo de intervenciones en centros de referencia y mediante equipos multidisciplinares (urólogos, cirujanos cardiovasculares y cirujanos generales).
  - d. **Tratamiento adyuvante:** a día de hoy el tratamiento mediante inhibidores de la tirosinquinasa y/o terapias dirigidas contra el receptor de crecimiento del endotelio vascular no han conseguido demostrar un beneficio claro en la supervivencia cáncer específica ni global frente a placebo, pero sí una mayor tasa de complicaciones grado 3-4.

**2. Técnicas ablativas:** a día de hoy ninguna de ellas es superior a nivel oncológico a la cirugía, presentando un mayor riesgo de recurrencia local a 5 y 10 años. Por otro lado, sus tasas de complicación, pérdida de sangre y estancia hospitalaria son menores. Su empleo queda reservado para lesiones < 3-4 cm, sin contacto con la vía urinaria y accesibles a ser tratadas percutáneamente especialmente cuando se trate de tumores bilaterales, monorrenos con riesgo elevado para la cirugía conservadora, pacientes con predisposición genética para sufrir múltiples tumores o pacientes de alto riesgo y edad avanzada que rechazan la vigilancia.

**3. Vigilancia:** es una alternativa viable especialmente cuando se trate de lesiones cT1a (< 4 cm), en pacientes añosos (> 75 años) y sobre todo con importantes comorbilidades ya que la probabilidad de progresión es muy baja.

**B. Enfermedad diseminada (cT1-4N0-1M1):** en términos generales se trata de un escenario de pronóstico desfavorable, con tasas de supervivencia global a 10 años del 5%. No obstante, existen diferentes perfiles de pacientes, bien sea por su estado general, sintomatología, riesgo según el IMDC, nivel de afectación local y a distancia e histología, que nos obliga a individualizar el tratamiento en cada caso.

Actualmente estará indicada la cirugía cito-reductora (nefrectomía radical) si se trata de pacientes de riesgo bajo del IMDC, especialmente si se acompaña de la completa exéresis de las lesiones metastásicas, no requiriendo en tal caso tratamiento sistémico de inicio.

En el caso de pacientes de riesgo intermedio del IMDC parece que la realización de la cirugía cito-reductora después de haber recibido tratamiento sistémico con inhibidores de la tirosinquinasa y/o terapias dirigidas contra el receptor de crecimiento del endotelio vascular, parece aportar mayor beneficio que cuando se realiza de inicio.

En pacientes de alto/pobre riesgo del IMDC, actualmente no está indicada la realización de la nefrectomía salvo con fines paliativos (sangrado, dolor).

El tratamiento sistémico del cáncer renal ha evolucionado mucho en los últimos años, pasando de la inmunoterapia clásica con interleuquina-2 y el interferón alfa, los inhibidores de la tirosinquinasa y/o terapias dirigidas contra el receptor de crecimiento del endotelio vascular (sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib) así como los inhibidores de la vía del mTOR (tenserolimus, everolimus), a los nuevos fármacos inmunoterápicos dirigidos a bloquear/inhibir los puntos de control inmunitario como la proteína transmembrana PD-1 o sus ligandos PD-L1 dependientes de linfocitos T principalmente (nivolumab, ipilimumab y la asociación de ambos). El empleo de una u otra terapia dependerá del riesgo del paciente según el IMDC así como la línea de tratamiento en la que se encuentre (Tabla 11).

## • **Cáncer renal y trasplante:**

Se observa en 2 aspectos: Tumor localizado en el donante y tumor en el receptor, y en este caso hay que distinguir si el diagnóstico es previo al trasplante o posterior al mismo.

Según el riesgo de transmisión del tumor del donante de la “Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing” (OPTN/UNOS), los carcinomas renales de menos de 1 cm y grado 1-2 presentan un riesgo de transmisión mínimo (inferior al 0,1%), los de tamaño entre 1 y 4 cm y grado 1-2 son de riesgo bajo de transmisión (entre 0,1 y 1%) y los T1b (entre 4-7 cm) grado 1-2 de riesgo de transmisión intermedio (entre 1 y 10%). En los de riesgo mínimo se pueden utilizar los órganos previo consentimiento informado; en los de riesgo bajo se considera su uso en pacientes en riesgo vital significativo si no se le realiza un trasplante y siempre previo consentimiento informa-

do; en los de riesgo intermedio sólo se aconseja el uso de órganos del donante si la expectativa de vida sin el trasplante para el receptor es muy corta. En los de riesgo mínimo y bajo inclusive se podría utilizar el riñón siempre que se realice una resección completa del tumor con márgenes negativos.

La presencia de tumor en un paciente en espera de trasplante renal influye en la decisión de cuando realizar el mismo. Clásicamente se consideraba un periodo de 5 años sin evidencia de recidiva tumoral para realizar el trasplante; actualmente se tiende a individualizar en función del riesgo de recidiva considerándose 2 años en pacientes de bajo riesgo un tiempo suficiente para realizar el trasplante, llegando incluso algunos autores en casos de tumores de bajo riesgo (pT1aG1-2) a incluir al paciente en lista de trasplante sin esperar ningún periodo determinado de tiempo.

El cáncer renal es el tipo de cáncer urológico más frecuente en pacientes trasplantados, con una incidencia entre el 0,3 y 3,9%. El riesgo de cáncer en los riñones nativos está aumentado entre un 10 y 100 veces respecto de la población normal, en estos casos el tratamiento obviamente es la nefrectomía. En el injerto la incidencia de cáncer renal es 10 veces menos frecuente que en los riñones nativos y oscila entre el 0,2 y 0,7%; es frecuente que se trate de tumores de bajo grado y estadio y en un porcentaje elevado se trata de carcinomas de tipo papilar. El tratamiento es similar al del resto de los tumores renales y dependerá fundamentalmente del estadio y siempre que sea posible de forma conservadora para mantener la máxima función renal posible.



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Abel EJ, Carrasco A, Culp SH, Matin SF, Tamboli P, Tannir NM, Wood CG. Limitations of preoperative biopsy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison to surgical pathology in 405 cases. *BJU Int.* 2012 Apr 13. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11124.x.
2. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Gaspar LE, Washington M. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 8th edition. Springer, 2017.
3. Amin M, Grignon D, Srigley J, Eble J. *Urological Pathology* (2014).
4. Bambury RM, Power DG, O'Reilly S. Intratumor heterogeneity and branched evolution. *N Engl J Med.* 2012 May 31; 366:2132.
5. Beck SD, Patel MI, Snyder ME et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:71.
6. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM et al: EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55, 28-34.
7. Carlo MI, Hakimi AA, Stewart G et al: Familial kidney cancer: Implications of new syndromes and molecular insights. *Eur Urol* 2019; 76, 754-764.
8. Choi, J.E., *et al.* Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015; 67: 891. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572825>.
9. Ferlay J, Stierliova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 201. 49, 1374-1403.
10. Führman SA; Lasky LC; Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:655-663.
11. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366:883-892.
12. Gómez-Román JJ, Saenz P, Cuevas J et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is overexpressed in urinary tract carcinomas and modulates the neoplastic cell growth. *Clin Cancer Res* 2005; 11:459-65.
13. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. EDQM 7<sup>th</sup> edition. 2018.
14. Heng, D.Y., *et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 5794. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129>.
15. Heng, D.Y., *et al.* Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*, 2014; 66: 704. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931622>.
16. Huang, W.C., *et al.* Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*, 2009; 181: 55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>.
17. Jemal A, Siegel R, Ward A. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43.

18. Leibovich BC, Lohse CM, Stephen PM et al: Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2010; 183, 1309-1316.
19. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K et al: Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology Guidelines, 2019 edition.
20. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR et al: Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011; 60, 578-584.
21. Marconi L, Dabestani S, Lam TB et al: Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016; 69, 660-673.
22. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of tumours of urinary system and male genital organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016.
23. Margulis V, Master V, Cost N et al: International Consultation on Urologic Diseases and the European Association of Urology International Consultation on Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60, 673-683.
24. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al: Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma: *J Clin Oncol* 2002; 20, 289-296.
25. Nalesnik MA, Woodle ES, DiMaio JM et al: Donor transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant* 2011; 11, 1140-1147.
26. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:2763.
27. Patard JJ, Pignot G, Escudier B et al: ICUD-EAU International Consultation on Kidney Cancer 2010: Treatment of Metastatic Disease. *Eur Urol* 2011; 60, 684-690.
28. Powles, T., *et al.* The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol*, 2011; 60: 448.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612860>.
29. Remzi M, Marberger M: Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom and how. *Eur Urol* 2009; 55, 359-367.
30. Hen SS, Truong LD, Scarpelli M, López-Beltrán A. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms. When is it really useful. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:410-417.
31. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Pearce KE, Wiktor AE, Cheville JC. TFE3 Rearrangements in adult Renal Cell Carcinoma: Clinical and Pathologic features with outcome in a large series of consecutively treated patients. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 663–670.
32. Sun, M., *et al.* Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged  $\geq 75$  years with multiple comorbidities. *BJU Int*, 2013; 111: 67.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612472>.
33. Sun, M., *et al.* Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor–targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol*, 2018; 74: 611. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29784193>.
34. Tahbaz R, Schmid M, Merseburger A: Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: Lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol* 2018; 28. 62-79.

35. Tan HJ, Wolf JS Jr, Ye Z, Wei JT, Miller DC. Population-level comparative effectiveness of laparoscopic versus open radical nephrectomy for patients with kidney cancer. *Cancer* 2011 Sep 15; 117(18):4184-93. doi: 10.1002/cncr.26014. Epub 2011 Mar 1.
36. Terrone C, Billia M: Cancer in kidney transplant patients, in Figueirido A Lledó E “European textbook of kidney transplantation”, 1<sup>st</sup> edition, edit by Grafimedia, 2017. Pp 479-514.
37. Van Poppel H, Joniau S: Is surveillance an option for the treatment of small renal masses? *Eur Urol* 2007; 52, 1323-1330.
38. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T et al: External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade and necrosis score for clear renal cell carcinoma in a single European center applying routine pathology. *Eur Urol* 2010; 57, 102-111.

## **TABLA 1**

### **Clasificación de la OMS de los tumores del riñón. 2016:**

- **Tumores de células renales:**
  1. Carcinoma renal de células claras.
  2. Carcinoma quístico multilocular de bajo potencial maligno.
  3. Carcinoma renal papilar.
  4. Leiomiomatosis hereditaria asociada a carcinoma de células renales.
  5. Carcinoma renal cromóforo.
  6. Carcinoma de los conductos colectores.
  7. Carcinoma renal asociado a la traslocación de la familia MIT.
  8. Carcinoma renal asociado a la deficiencia de succinato deshidrogenasa.
  9. Carcinoma renal mucinoso tubular y de células fusiformes.
  10. Carcinoma renal tubulo-quístico.
  11. Carcinoma renal asociado a la enfermedad quística adquirida.
  12. Carcinoma renal medular.
  13. Carcinomas asociados con traslocaciones Xp11.
  14. Carcinoma asociado con neuroblastoma.
  15. Carcinoma mucinoso tubular y fusocelular.
  16. Carcinoma renal papilar de células claras.
  17. Carcinoma de células renales inclasificable.
  18. Adenoma papilar.
  19. Oncocitoma.
- **Tumores metanéfricos:**
  1. Adenoma metanéfrico.
  2. Adenofibroma metanéfrico.
  3. Tumor estromal metanéfrico.
- **Tumores nefroblásticos y quísticos que ocurren fundamentalmente en la infancia:**
  1. Restos nefrogénicos.
  2. Nefroblastoma.
  3. Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado.
  4. Nefroma quístico pediátrico.
- **Tumores mesenquimales:**
  1. Que afectan fundamentalmente a niños:
    - a. Sarcoma de células claras.
    - b. Tumor rabdoide.
    - c. Nefroma mesoblástico congénito.
    - d. Tumor renal osificante de la infancia.

**2. Que afectan fundamentalmente a adultos:**

- a. Leiomioma.
- b. Angiosarcoma.
- c. Rbdomiosarcoma.
- d. Osteosarcoma.
- e. Sarcoma sinovial.
- f. Sarcoma de Ewing.
- g. Angiomolipoma.
- h. Angiomolioma epiteliode.
- i. Leiomioma.
- j. Hemangioma.
- k. Linfangioma.
- l. Hemangioblastoma.
- m. Tumor de células yuxtglomerulares.
- n. Tumor renomedular de células intersticiales.
- o. Schwannoma.
- p. Tumor fibroso solitario.

• Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales:

1. Nefroma quístico.
2. Tumor mixto epitelial y estromal.

• Tumores neuroendocrinos:

1. Tumor neuroendocrino bien diferenciado.
2. Carcinoma neuroendocrino de células grandes.
3. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.
4. Feocromocitoma.

• Miscelánea:

1. Tumores renales hematopoyéticos.
2. Tumores de células germinales.

• Tumores metastásicos.

**TABLA 2**

**Síndromes hereditarios asociados al carcinoma renal:**

GEN ALTERADO	SÍNDROME	TIPO HISTOLÓGICO	OTRAS ALTERACIONES
<b>VHL</b>	• Von Hippel Lindau.	• Células claras. • Papilar.	- Hemangioblastomas SNC. - Quistes y tumores pancreáticos. - Feocromocitoma.
<b>TSC1/TSC2</b>	• Esclerosis tuberosa de Bourneville.	• Angiomiolipoma. • Células claras. • Cromóforo. • Oncocitoma.	• Angiofibromas. • Déficits neurológicos.
<b>FLCN</b>	• Birt-Hogg-Dubé.	• Cromóforo. • Oncocitoma.	• Quistes renales. • Quistes pulmonares.
<b>FH</b>	• Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma renal.	• Papilar tipo 2.	• Leiomiomas cutáneos y uterinos.
<b>MET</b>	• Carcinoma renal papilar hereditario.	• Papilar tipo 1.	• Nada.
<b>PTEN</b>	• Síndrome de Cowden.	• Células claras. • Cromóforo. • Papilar.	• Lesiones dermatológicas. • Carcinoma de mama. • Carcinoma de tiroides. • Carcinoma de endometrio.
<b>SDH/A/B/C/D</b>	• Síndrome paraganglioma-feocromocitoma hereditario.	• Células claras.	• Paraganglioma. • Feocromocitoma. • GIST.
<b>MITF</b>	• Predisposición familiar al carcinoma renal.	• Indefinido.	• Melanoma.
<b>CDC73</b>	• Síndrome de tumor de mandíbula e hiperparatiroidismo.	• Quistes renales. • Hamartomas. • Tumor de Wilms.	• Hiperparatiroidismo primario. • Fibromas osificantes de mandíbula. • Tumores uterinos.

### **TABLA 3**

#### **Grado nuclear de Fuhrman:**

- **Grado 1.** Núcleos redondos, uniformes (aprox. 10 micras); nucléolos no visibles o inconspicuos a 400X.
- **Grado 2.** Núcleos más grandes (aprox. 15 micras) con contornos irregulares; se ven pequeños nucléolos a 400X.
- **Grado 3.** Núcleos más grandes (aprox. 20 micras) con contornos más irregulares; nucléolos prominentes a 100X.
- **Grado 4.** Características del grado 3 más núcleos pleomórficos o multilobulados, con o sin células fusiformes (sarcomatoides).

#### **TABLA 4**

#### **Manifestaciones clínicas del Carcinoma de células renales:**

1. Hallazgo incidental (50%).
2. Manifestaciones urológicas:
  - Hematuria.
  - Dolor en flanco.
  - Masa abdominal.
  - Cólico nefrítico.
  - Varicocele.
3. Manifestaciones sistémicas y paraneoplásicas:
  - Fiebre.
  - Aumento de VSG.
  - Anorexia.
  - Astenia.
  - Pérdida de peso.
  - Disfunción hepática de Stauffer.
  - Hipertensión arterial.
  - Hipercalcemia.
  - Anemia.
  - Policitemia.
  - Amiloidosis.
  - Neuromiopatía.
4. Manifestaciones originadas por las metástasis.



## **TABLA 5**

### **Factores pronósticos del Carcinoma de células renales:**

#### **1. Anatómicos (Incluidos en el estadiaje TNM):**

- Tamaño tumoral.
- Extensión tumoral.
- Afectación adrenal.
- Afectación venosa.
- Afectación linfática.
- Metástasis a distancia.

#### **2. Histológicos:**

- Grado tumoral.
- Subtipo histológico.
- Características sarcomatoides.
- Necrosis.
- Invasión del sistema colector.

#### **3. Clínicos:**

- Status performance.
- Caquexia.
- Plaquetopenia.
- Síntomas locales.

#### **4. Moleculares:**

- Inhibidores de hipoxia: CA IX, CA XII, CX CR4, VEGF, IGF 1.
- Proliferación: Ki 67.
- Regulación del ciclo celular: p53, Bcl2, PTEN, Cyclin A, p27.
- Adhesión celular: EpCAM, EMA, E-cadherin, X-catenin, Cadherin 6.
- Miscelánea: Gelsolín, Vimentina, Ca 125, VEGFR, CD44, Caveolin-1.

## **TABLA 6**

### **Clasificación TNM (año 2017):**

- **Tumor primario (T).**

TX: El tumor primario no puede evaluarse.

T0: No hay indicios de tumor primario.

T1: Tumor  $\leq 7$  cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T1a: Tumor  $\leq 4$  cm.

T1b: Tumor  $> 4$  cm y  $\leq 7$  cm.

T2: Tumor  $> 7$  cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T2a: Tumor  $> 7$  cm y  $\leq 10$  cm.

T2b: Tumor  $> 10$  cm.

T3: El tumor se extiende a las venas principales o tejidos perinéfricos, pero no a la glándula adrenal ipsilateral o más allá de la fascia de Gerota.

T3a: El tumor macroscópicamente a la vena renal o ramas segmentarias o invade el sistema pielocalicial, o a la Grasa perinéfrica o del seno renal pero no más allá de la fascia de Gerota.

T3b: El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava debajo del diafragma.

T3c: El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la cava.

T4: El tumor invade más allá de la fascia de Gerota, incluyendo la extensión por contigüidad a la adrenal ipsilateral.

- **Ganglios linfáticos regionales (N).**

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0: No hay metástasis a ganglio linfático regional.

N1: Metástasis en gánglios regionales.

- **Metástasis distante (M).**

MX: La presencia de metástasis distante no puede ser evaluada.

M0: No hay metástasis distante.

M1: Metástasis distante.

- **Agrupamiento por estadios (TNM).**

Estadio I: T1, N0, M0.

Estadio II: T2, N0, M0.

Estadio III: T3, N0, M0.

T1-2-3, N1, M0.

Estadio IV: T4, N0-1, M0.

T1-2-3-4, N0-1, M1.

**TABLA 7**

**Mayo Scoring System. Predicción de metástasis en pacientes con carcinoma renal de células claras:**

ESTADIO T	PUNTUACIÓN
pT1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3-pT4	4

TAMAÑO TUMORAL	PUNTUACIÓN
< 10 cm	0
> 10 cm	1

GANGLIOS	PUNTUACIÓN
pNx-pN0	0
pN1-pN2	2

GRADO NUCLEAR	PUNTUACIÓN
G1-2	0
G3	1
G4	3

10

NECROSIS	PUNTUACIÓN
NO	0
S	1

- **BAJO RIESGO:** 0-2 puntos.
- **RIESGO INTERMEDIO:** 3-5 puntos.
- **ALTO RIESGO:** > 6 puntos.

## **TABLA 8**

### **Factores pronósticos de supervivencia en cáncer renal avanzado. Criterios de Motzer:**

- **Factores pronósticos adversos:**

1. LDH < 1,5 veces el límite de la normalidad.
2. Hemoglobina por debajo del valor normal.
3. Calcio > 10 mg/dl.
4. Ausencia de nefrectomía.
5. Karnofsky < 80.

- **Grupos de riesgo:**

1. Riesgo Bajo: Sin ningún factor adverso. Mediana de supervivencia: 20 meses.
2. Riesgo Intermedio: 1 ó 2 factores adversos. Mediana de supervivencia: 10 meses.
3. Riesgo Alto: > 2 factores adversos. Mediana de supervivencia: 4 meses.

**TABLA 9**

**Modelo de riesgo de la base de datos del consorcio sobre cáncer renal metastásico (IMDC):**

FACTORES DE RIESGO	PUNTOS DE CORTE
<b>Estado funcional Karnofsky</b>	< 80%.
<b>Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento</b>	< 12 meses.
<b>Hemoglobina</b>	< Límite inferior del laboratorio.
<b>Calcio sérico corregido</b>	> 10.0 mg/dl (2.4 mmol/L).
<b>Número absoluto de neutrófilos (neutrofilia)</b>	> Límite superior normal.
<b>Plaquetas (Trombocitosis)</b>	> Límite superior normal.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Riesgo Favorable:</b> 0 factores de riesgo: Supervivencia Global: 43,2 ms.</li> <li>• <b>Riesgo Intermedio:</b> 1-2 factores de riesgo: Supervivencia Global: 22,5 ms.</li> <li>• <b>Riesgo Pobre/Alto:</b> 3-6 factores de riesgo: Supervivencia Global: 7,8 ms.</li> </ul>	

**TABLA 10**

**Clasificación indicaciones de cirugía de conservación nefronal:**

TIPO INDICACIÓN	SITUACIÓN CLÍNICA
<b>Absoluta</b>	Riñón único.
	Tumores bilaterales.
	IR severa.
<b>Relativa</b>	Patología riñón contralateral.
	Enf. Sistémica que predisponga IR.
	Síndromes genéticos.
<b>Electiva</b>	Tumores $\leq 7$ cm (cT1 a y cT1b) sin patologías concomitantes.

- **IR:** insuficiencia renal.
- **Enf.:** enfermedad.

**TABLA 11**

**Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal metastásico de las guías europeas de urología (2019), según riesgo del IMDC y línea de tratamiento:**

	<b>PRIMERA LÍNEA</b>	<b>SEGUNDA LÍNEA</b>	<b>TERCERA LÍNEA</b>
<b>Riesgo Favorable</b>	Sunitinib o Pazopanib.	Cabozantinib o Nivolumab.	Cabozantinib o Nivolumab.
<b>Riesgo Intermedio y Pobre</b>	Ipilimumab-Nivolumab.	Cabozantinib u otra terapia contra VEGF.	Cabozantinib u otra terapia dirigida (frente VEGF o TKi).
	Cabozantinib.	Terapia contra VEGF o Nivolumab.	Otra terapia dirigida (frente VEGF o TKi) o Nivolumab.
	Sunitinib o Pazopanib.		

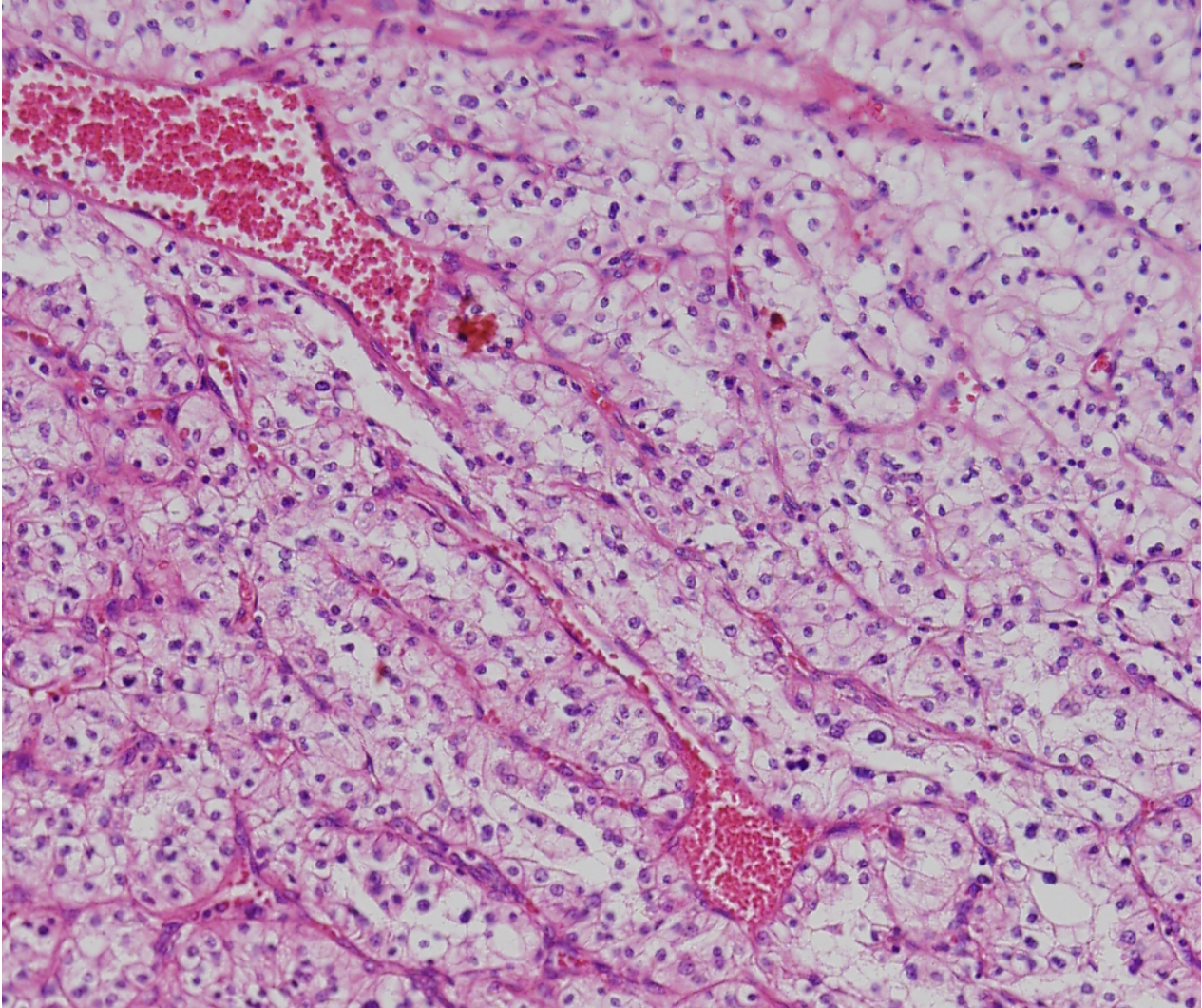
- **VEGF:** factor de crecimiento del endotelio vascular.
- **TKi:** inhibidor de la tirosinquinasa.

**FIGURA 1**

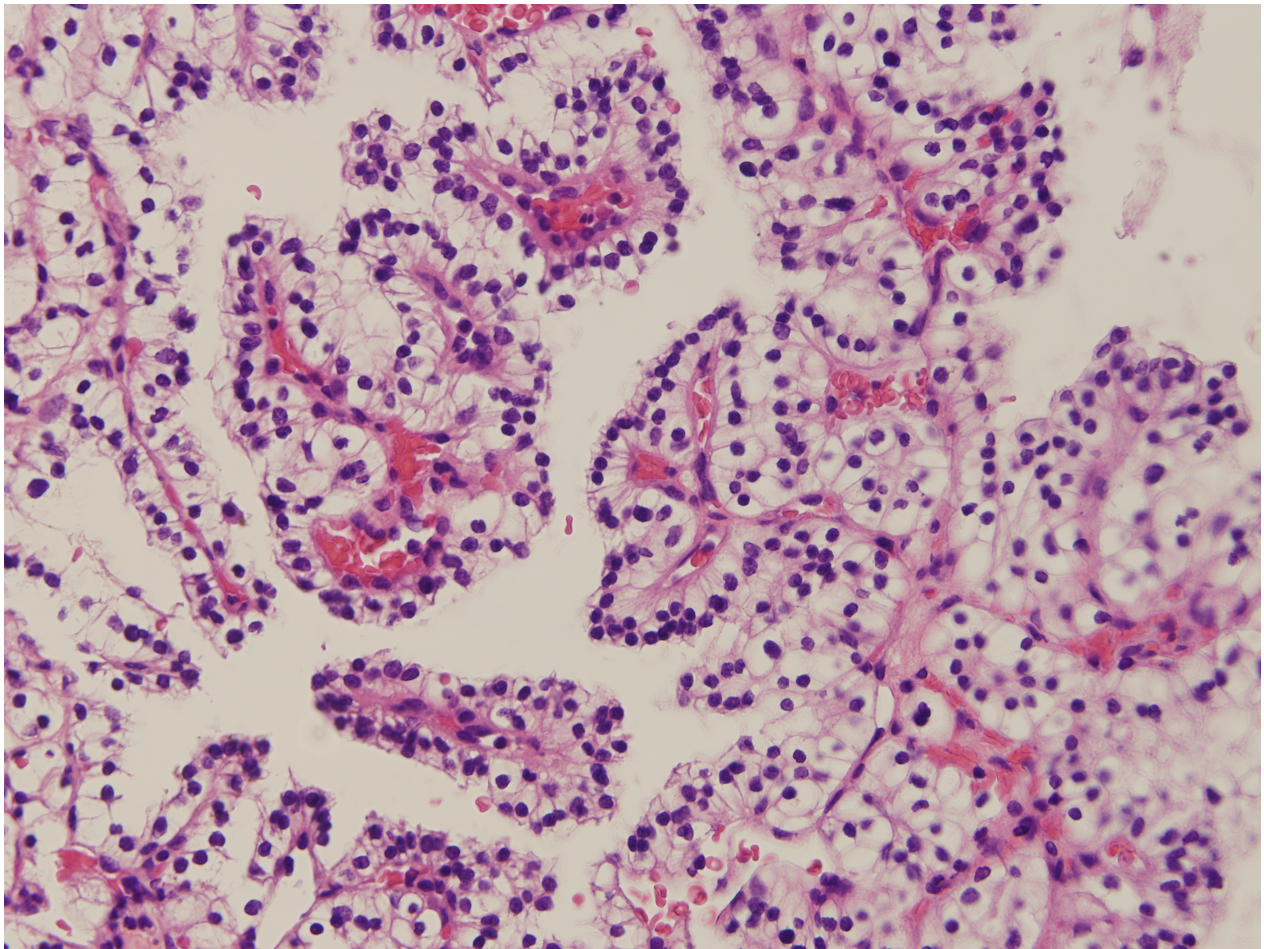




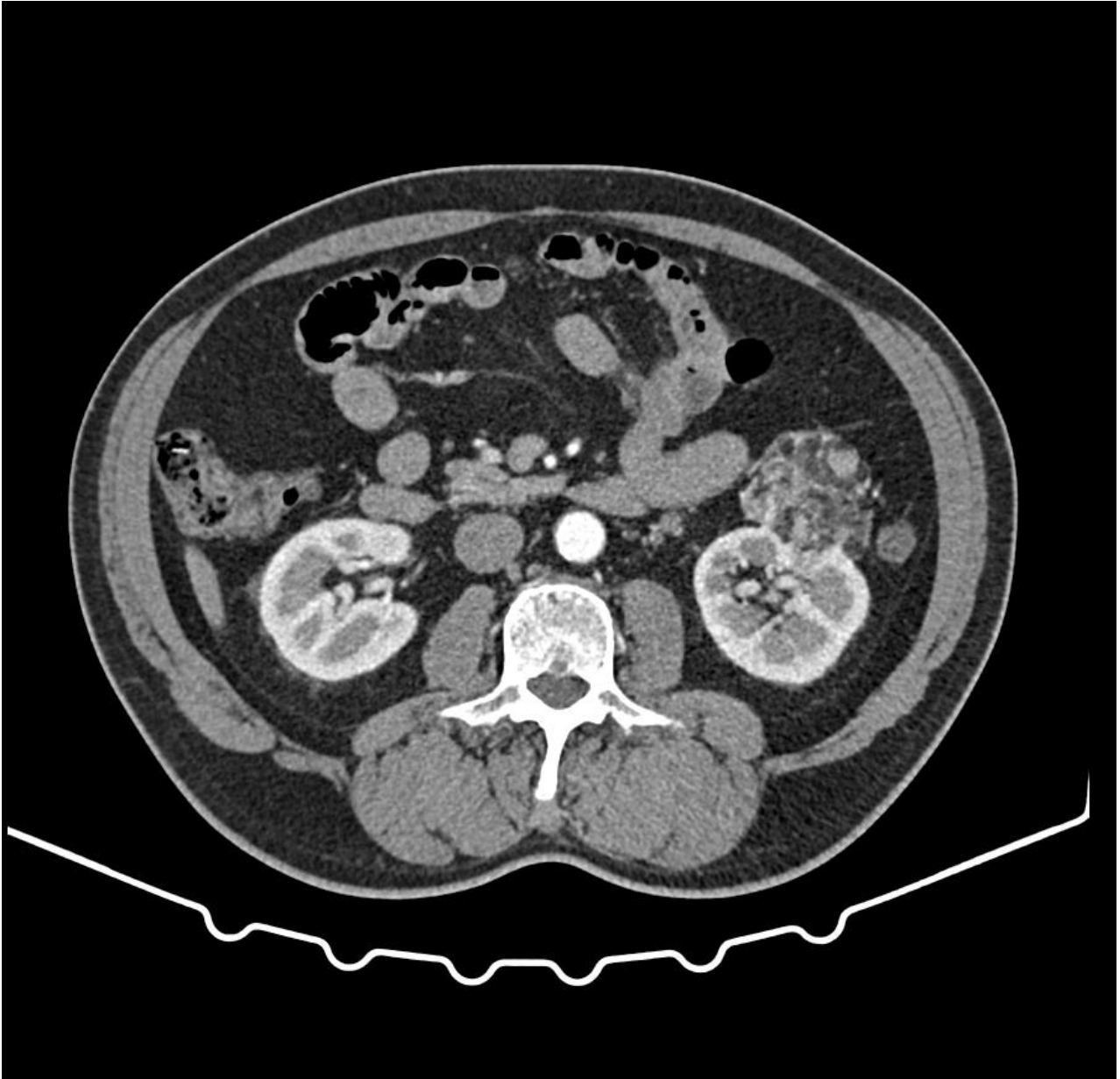
**FIGURA 2**



**FIGURA 3**



**FIGURA 4**



**FIGURA 5**

