

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS: EVALUACIÓN
HISTOPATOLÓGICA DE LA CLASIFICACIÓN DE FUHRMAN EN
PACIENTES FUMADORES Y NO FUMADORES DEL HOSPITAL JUAREZ
DE MEXICO”**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN

UROLOGÍA

PRESENTA:

DR. JUAN JOSÉ RAMÍREZ TENORIO.

DIRECTOR DE TESIS:

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS.

MÉXICO DF, FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A PIMPI MI ESPOSA

Por todo el apoyo y comprensión que me ha brindado durante mi formación como especialista

A MI MADRE

Por haber logrado con tanto esfuerzo mi formación como persona y profesionalista

A MIS HERMANOS

Por su apoyo incondicional en mi vida

A MIS MAESTROS

Por compartir su conocimiento de la práctica Urológica, amistad y enseñanza

Dr. Carlos Viveros Contreras

Dr. Juan Antonio Lugo García

Dr. Jesús Torres Aguilar

Dr. Rodrigo Arellano Cuadros

Dr. C. Octavio Roveló Díaz

Dr. Alberto Bazán Soto

Dr. Martín Sánchez Garza

Agradecimiento especial a la Lic. Actuaría María José Pérez Quilez por su apoyo en el diseño estadístico del presente estudio.

No de Protocolo: HJM 1529/08.05.27- R

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
TAMAÑOS DE LA MUESTRA	21
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	23
METODOLOGÍA	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
GRÁFICAS	30
TABLAS	34
ANEXOS	35
BIBLIOGRAFÍA	36

MARCO TEÓRICO

El carcinoma de células renales (CCR), es responsable de un 3% de todos los procesos malignos de los adultos, es el más letal de todos los cánceres urológicos (1). En Estados Unidos se establecen alrededor de 30,000 nuevos diagnósticos de CCR por año y 12,000 de estos pacientes fallecen como consecuencia de la enfermedad(2). Globalmente se diagnostican 8.7 casos nuevos por 100,000 habitantes por año, con una relación hombre mujer de 3:2. La mayoría de estos tumores son esporádicos, se estima que solo un 4% de estos tumores son familiares, los diferentes subtipos se asocian con diversas anormalidades citogenéticas así como con síndromes como en el caso de Von Hippel Lindau(3). A partir de la década de 1970 la incidencia de CCR ha aumentado en un promedio de 3% por año entre los blancos y del 4% por año entre los afroamericanos, sobre todo debido a la utilización más generalizada de la ecografía y la tomografía computada para la evaluación de distintas manifestaciones gastrointestinales.(4)

En el caso del carcinoma renal de células claras, se origina en los túbulos contorneados proximales, sin embargo, los datos disponibles sugieren que la mayor parte de los otros subtipos histológicos de CCR, como el cromóforo y papilar derivan de los componentes más distales de la neurona(5). Aunque en modelos animales se han identificado numerosos factores etiológicos potenciales, incluidos virus, compuestos de plomo y más de 100 agentes químicos (hidrocarburos aromáticos) hasta el momento no se ha identificado ningún agente específico como causa establecida de los CCR en el ser humano(6). Estudios de control de casos han mostrado que el CCR es más frecuente en pacientes con obesidad de larga evolución y personas de bajo nivel socioeconómico que habitan en un medio urbano, aunque no se hayan definido con certeza los factores causales(7,8).

El único factor de riesgo ambiental generalmente aceptado para el desarrollo de CCR es el consumo de tabaco, aunque el riesgo asociado con el tabaquismo ha sido de modesta magnitud y varió entre 14 y 23% en comparación con los controles (9). En este aspecto se han visto implicadas todas las formas de consumo de tabaco y se observó un aumento progresivo del riesgo con acumulación de la dosis o los paquetes –años. Se ha comunicado un riesgo particularmente alto de CCR en fumadores que además mascan tabaco.

El riesgo relativo asociado con el uso de tabaco entre las mujeres se ha acercado al valor normal en algunos de los estudios de control de casos con mayor poder estadístico, lo que sugiere que el tabaquismo podría ser un factor de riesgo menos importante en el sexo femenino.

Existen ciertas clasificaciones para los fumadores, en cuanto a la cantidad de cigarrillos que llegan a fumar. Lo cual deriva en fumadores leves, que son los que consumen menos de 5 cigarrillos en promedio al día. Tienen hasta 15 veces mayor probabilidad de padecer cáncer de pulmón que la población no fumadora. Fumadores moderados, que son aquellos que fuman entre 6 y 15 cigarrillos promedio al día. Aumentando hasta 40 veces las probabilidades de cáncer. Por último los fumadores severos, los que llegan a fumar más de 16 cigarrillos por día en promedio. En esta categoría se incrementa hasta 60 veces la probabilidad de cáncer. Para determinar en que momento una persona por consumo de tabaco se encuentra en riesgo de adquirir cáncer existe la siguiente fórmula la cual no es absoluta; número de cigarros por día por los años del paciente entre 20; si el resultado es mayor de 2, aumenta el riesgo de padecer cáncer.(10)

Hasta el momento no se ha documentado una asociación inequívoca entre el CCR y distintos factores dietarios u ocupacionales. La típica dieta ingerida actualmente en occidente, la que se caracteriza por alto contenido de grasas y proteínas y bajo contenido de frutas y vegetales, la ingesta aumentada de productos lácteos (leche, yogurt) y el consumo importante de café o té se han asociado con riesgo aumentado de CCR..

Asimismo, se ha comunicado un ligero aumento del riesgo relativo de CCR entre trabajadores de la industria del metal como el cadmio y el caucho, pero estos datos no son demasiado convincentes. Los factores etiológicos iatrogénicos potenciales incluyen el Thorotrast, utilizado como agente de contraste en épocas pasadas; la radioterapia y ciertas medicaciones anti hipertensivas, pero también en estos casos el riesgo es reducido. Varios estudios han revelado aumento de la incidencia de CCR en pacientes con insuficiencia renal terminal y en pacientes con ciertos síndromes familiares como la esclerosis tuberosa.⁽¹¹⁾

A partir de comienzos de la década de 1990 se produjeron avances significativos que permitieron una comprensión más cabal de la genética molecular del CCR. Se identificaron nuevos síndromes familiares de CCR y se caracterizaron los genes supresores tumorales y los oncogenes que contribuyen al desarrollo de formas esporádicas y familiares de esta neoplasia. Knudson y Strong reconocieron que las formas familiares de cáncer podrían esconder el elemento clave para la identificación de importantes factores reguladores conocidos con el nombre de genes supresores tumorales. Por el contrario, el desarrollo de tumores esporádicos requeriría una mutación de ambos alelos en el interior de una misma célula y dado que esta situación probablemente se presente con escasa frecuencia la mayor parte de estos tumores se manifiesta en una fase avanzada de la vida y con carácter unifocal.⁽⁴⁾

Los primeros indicios de los elementos genéticos implicados en el desarrollo de CCR derivaron de estudios citogenéticos. Estos estudios involucraban como denominador común la pérdida del cromosoma 3 en pacientes con cáncer de riñón, sobre todo con la variante de células claras y condujeron a estudios con la finalidad de identificar un gen supresor tumoral en esta región. Otros factores genéticos potencialmente implicados en el desarrollo del CCR de células claras esporádico incluyen el gen supresor tumoral p53 y otros locus en el brazo corto del cromosoma 3.⁽¹²⁾

Varias líneas de evidencia demuestran que el CCR es inmunogénico y esta observación ha conducido a estudios intensivos con la finalidad de fortalecer el sistema inmune y mejorar el pronóstico de pacientes con enfermedad avanzada⁽¹³⁾. El CCR expresa diversos antígenos asociados con el tumor, como PRAME, RAGE-1, gp 75 y MN-9,

que contribuyen a su inmunogenicidad⁽¹⁴⁾. En los CCR es posible aislar fácilmente células inmunes infiltrantes, incluidas células T y células dendríticas que expresan interleucina IL-1 e IL-2 y actúan como células presentadoras de antígenos; células natural killer y células T citotóxicas con especificidad para células tumorales antólogas⁽¹⁵⁾.

De todos los antígenos tumorales asociados con el CCR, MN-9 también conocido con el nombre de anhidrasa carbónica-9, es el que ha mostrado un mayor grado de especificidad. Este antígeno, que es reconocido por el anticuerpo monoclonal G250, se expresa en un 75 a un 90% de los CCR, sobre todo en los tumores de células claras.⁽¹⁴⁾

Ciertas observaciones clínicas, como la regresión tumoral espontánea, la estabilización de la enfermedad prolongada y las respuestas duraderas a la inmunoterapia, también sustentan el carácter inmunogénico del CCR. Si bien la regresión espontánea fue observada en todos los tipos de cáncer, más del 50% de todos los casos comunicados se han asociado con neuroblastoma, CCR, melanomas, linfomas o leucemias ⁽¹⁶⁾. Hasta 1986 se habían publicado más de 80 casos de regresión espontánea de CCR y 22 de estos casos habían sido corroborados histológicamente. La incidencia estimada de regresión espontánea del CCR varió entre el 0.3 y el 7%, aunque la mayoría de los clínicos con experiencia piensan que el valor inferior es el que más se acerca a la realidad.⁽¹⁷⁾ La remisión puede ser duradera y si bien este fenómeno es raro se considera una posibilidad real ⁽¹⁸⁾

La expresión de proteínas de resistencia multidroga (MDR) como MDR-1 (conocida como glucoproteína P), también contribuye a la refractariedad del CCR avanzado. La glucoproteína P es una glucoproteína transmembrana de 170 kDa expresada por un 80 o 90% de los CCR que actúa como una bomba de eflujo dependiente de la energía para un amplio espectro de compuestos hidrófobos de gran tamaño, incluidos varios fármacos citotóxicos ⁽¹⁹⁾. Todos los alcaloides de la vinca son procesados por la glucoproteína P, lo que reduce la concentración intracelular de estos compuestos.⁽²⁰⁾

La glucoproteína P es expresada por las células tubulares proximales en el riñón normal y tiende a ser regulada en menos en presencia de tumores de alto grado y metástasis tumorales, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos. Se han descrito diversas drogas capaces de invertir el fenotipo MDR-1 y estos compuestos fueron evaluados in

Vitro y en ensayos clínicos. La lista incluye bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de la calmodulina, esteroides, ciclosporina, tamoxifeno y quinidina. El mecanismo de acción principal consiste en la fijación competitiva de la glucoproteína P para evitar su interacción con agentes citotóxicos. No obstante, hasta el momento, los ensayos clínicos para evaluar estas estrategias de tratamiento no han revelado un aumento significativo de las tasas de respuesta al tratamiento citotóxico de CCR y se requieren nuevos estudios para identificar otros enfoques más eficaces. (21)

Desde hace tiempo se sabe que el CCR es uno de los cánceres más vascularizados y esta característica se refleja en un patrón neovascular distintivo en la angiografía renal. El principal inductor de la angiogénesis en el CCR de células claras sería VEGF, el cual es suprimido por la proteína VHL de tipo salvaje en condiciones normales y es producido en cantidades muy aumentadas durante el desarrollo tumoral.(22)

En vista de la dependencia de la angiogénesis del CCR y la ausencia de estrategias terapéuticas sistémicas eficaces no debe sorprender que el CCR se haya individualizado como presunto blanco de modalidades anti angiogénicas. Hasta el momento el TNP-470 y el roquimex (Linomide), un antibiótico oral con actividad antiangiogénica, mostraron una actividad limitada en pacientes con CCR avanzado. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos para evaluar agentes más potentes como la endostatina, la IL-2, la talidomida y anticuerpos neutralizantes contra VEGF. Estos compuestos tienen numerosas ventajas dado que no son genotóxicos, atacan a las células endoteliales estables en lugar de las células genéticamente inestables y por estos motivos tienen menores probabilidades de inducir neoplasias secundarias o resistencia tumoral .

El índice proliferativo en los tumores de CCR, definido por la positividad tintorial para TCNA o Ki-67, se ha correlacionado con parámetros histopatológicos y resultados clínicos en pacientes con CCR, lo que sugiere que la regulación del ciclo celular desempeña un papel importante en la biología del CCR. En pacientes con CCR se comunicó una expresión aumentada de TGF-alfa y su tirosincinasa receptora, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y es posible que este factor contribuya a la

tumorigénesis mediante la inducción de la proliferación o la transformación celular a través de un mecanismo autócrino. La regulación de la cadherina E y la cadherina 6, las cuales median la adherencia entre las células cancerosas, ha sido debidamente documentada en pacientes con CCR y este hallazgo se correlacionó con evolución desfavorable en la mayoría de los estudios.(23)

La morfología de los CCR es redondeada y ovalada y tiene una pseudocápsula de parénquima comprimido y tejido fibroso en lugar de una cápsula verdadera. Si bien el tamaño tumoral a variado entre 5 y 8 cm en la mayor parte de las series publicadas estos tumores pueden variar entre lesiones de unos pocos milímetros y tumores voluminosos que ocupan la totalidad del abdomen.

Las características nucleares son muy variables y se han propuesto diversos sistemas de graduación basados en el tamaño y la configuración del núcleo y la presencia o la ausencia de nucleolos prominentes(24), no se cuenta con información en la literatura si existe en el CCR alguna relación de la configuración nuclear con algún factor dietético o ambiental que lo pueda modificar, siendo el tabaquismo el único factor predisponente para CCR y la clasificación de Fuhrman la mas adoptada para valor pronóstico independientemente del estadio tumoral, motiva a la investigación de esta probable relación, esperando encontrar mayor grado de Fuhrman en los pacientes fumadores, esto dependiendo del consumo y tiempo de evolución del tabaquismo.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE FUHRMAN PARA EL GRADO NUCLEAR EN EL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES (25):

Grado	Tamaño Nuclear	Configuración Nuclear	Nucleolo
1	10 mc	Redondo uniforme	Ausente o poco notable
2	15 mc	Irregular	Pequeño (visible con 400x)
3	20 mc	Irregular	Prominente

4	más de 20 mc	Atípico, Multilobulado	Prominente, con cúmulos de cromatina
---	--------------	------------------------	--------------------------------------

El comportamiento local agresivo del CCR es frecuente y puede manifestarse de diversas maneras. La invasión franca y la perforación del sistema colector o la cápsula renal se observan en aproximadamente un 20% de los casos, aunque es más frecuente observar un desplazamiento de estas estructuras.

Por definición todos los CCR son adenocarcinomas derivados de células epiteliales tubulares renales. La mayoría de los CCR comparte características ultraestructurales como las microvellosidades superficiales y las uniones intracelulares complejas, con las células tubulares proximales normales y se consideran derivados de este segmento de la nefrona⁽²⁶⁾.

Los CCR se dividen en los subtipos histológicos: de células claras, de células granulares, túbulopapilar, sarcomatoide y de células cromóforas. El CCR común o convencional constituye alrededor de 70 a 80% de todos los CCR y representa la variedad más frecuente. El examen microscópico de los CCR comunes puede revelar células claras, células granulares o tipos mixtos. Las células claras son típicamente redondas o poligonales con un citoplasma abundante que contiene glucógeno, colesterol, ésteres de colesterol y fosfolípidos, los cuales puede extraerse fácilmente por los solventes utilizados en preparados histológicos que contribuyen al aspecto claro de las células tumorales.

La localización del riñón en la profundidad del retroperitoneo determina que numerosas masas ocupantes renales permanezcan asintomáticas y no puedan palparse hasta que alcanzan un estadio evolutivo avanzado. La utilización más generalizada de los estudios de diagnóstico por imágenes no invasivos para la evaluación de una diversidad de síntomas inespecíficos, permite detectar más del 50 % de todos los CCR en forma accidental. Varios estudios mostraron que estos tumores detectados accidentalmente tienen mayores probabilidades de estar confinados en el riñón y que este enfoque

repercute en forma positiva sobre la supervivencia del paciente, aunque no se han definido las contribuciones potenciales de los sesgos cronológicos.⁽²⁷⁾

Los síntomas asociados con un CCR pueden ser consecuencia del crecimiento tumoral local, la hemorragia, los síndromes paraneoplásicos o las metástasis tumorales. El dolor lumbar generalmente es secundario a la hemorragia y la obstrucción por un coágulo, aunque también puede asociarse con la enfermedad localmente avanzada o invasora⁽²⁸⁾. La triada clásica de dolor lumbar hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es un hallazgo raro en la actualidad. Esta situación es afortunada dado que esta constelación de signos y síntomas casi siempre indica enfermedad avanzada y algunos autores la designan con el nombre de “Triada demasiado tarde”. Antes del uso generalizado de la ecografía o la TAC, la mayoría de los pacientes con CCR se presentaban con una o más de estas manifestaciones.⁽²⁹⁾

Otros indicadores de enfermedad avanzada incluyen síntomas constitucionales, como pérdida de peso, fiebre o sudores nocturnos, o hallazgos durante el examen físico como linfadenopatías cervicales palpables, varicocele refractario a la reducción o edema bilateral de las extremidades inferiores, sugestivos de compromiso venoso. Pocos pacientes se presentan con síntomas directamente provocados por metástasis tumorales, como dolores óseos o tos persistente.

Los síntomas paraneoplásicos se observan en un 20 % de los pacientes con CCR, y la asociación con síntomas sistémicos tan diversos es una característica del CCR. En realidad, en épocas pasadas el CCR era designado con el nombre de Tumor del Internista debido a la prevalencia de manifestaciones sistémicas. Actualmente sería más correcto llamarlo El Tumor del Radiólogo, debido a la alta frecuencia de detección accidental de esta lesión. No obstante, la evaluación de manifestaciones paraneoplásicas sigue siendo importante dado que estos signos y síntomas pueden ser causa de morbilidad considerable. En circunstancias normales el riñón produce 1,25 dihidroxicolecalciferól, renina, eritropoyetina y diversas prostaglandinas y estos productos se encuentran estrechamente regulados para mantener la homeostasis.⁽³⁰⁾

El CCR puede provocar un aumento patológico de la producción de estas sustancias y elaborar una diversidad de otros factores biológicos activos, como péptidos similares a la hormona paratiroidea, gonadotrofina coriónica humana, insulina y diversos mediadores inflamatorios y citocinas. Se piensa que estos últimos compuestos serían los responsables de la aparición de diversos signos y síntomas constitucionales, tales como pérdida de peso, fiebre o anemia.

La hipercalcemia fue comunicada en hasta un 13 % de los pacientes con CCR y puede ser consecuencia de fenómenos paraneoplásicos o de un compromiso metastásico osteolítico de los huesos. La causa paraneoplásica más frecuente es la producción de péptidos similares a la hormona paratiroidea, aunque en una minoría de casos tal vez contribuyan la 1,25 dihidroxicolecalciferol y las prostaglandinas derivadas del tumor. Los signos y síntomas de hipercalcemia a menudo son inespecíficos e incluyen náuseas, anorexia, fatiga, letargo y disminución de los reflejos tendinosos profundos.

El tratamiento médico incluye hidratación enérgica seguida de la inducción de diuresis con furosemida y la administración selectiva de corticosteroides, calcitonina o ambos compuestos. Un tratamiento más definitivo requiere nefrectomía o nefrectomía citoreductora e inmunoterapia sistémica para reducir la carga tumoral.

La hipertensión y la policitemia representan otros síndromes paraneoplásicos frecuentes en pacientes con CCR, la hipertensión puede ser una consecuencia directa del aumento de la producción tumoral de renina, la compresión de la arteria renal o una de sus ramas con estenosis arterial renal. Otras causas menos frecuentes incluyen la policitemia, la hipercalcemia, la obstrucción ureteral o el aumento de la presión intracraneana asociada con la siembra de metástasis en el cerebro. La policitemia asociada con el CCR puede deberse a un aumento de la producción de eritropoyetina, sea directamente por las células tumorales o por el parénquima circundante en la respuesta a la hipoxia inducida por el crecimiento del tumor.

Uno de los síndromes paraneoplásicos más interesantes de los asociados con el CCR consiste en la disfunción hepática no metastásica o Síndrome de Stauffer, la cual se comunicó de un 3 a un 20% de los casos. Casi todos los pacientes con el Síndrome de Stauffer presentan un nivel sérico alto de fosfatasa alcalina, en el 67% se observa

prolongación del tiempo de protrombina o hipoalbuminemia y en un 20 a 30% se observa aumento del nivel sérico de bilirrubina o transaminasas hepáticas. Otros hallazgos frecuentes incluyen fiebre y pérdida de peso, los que no deben sorprender en la medida en que muchos de estos pacientes presentan áreas definidas de necrosis hepática. En estos pacientes es importante excluir la presencia de metástasis hepáticas.⁽³¹⁾

En pacientes con este síndrome se ha documentado un aumento del nivel sérico de IL-6 y se piensa que esta citosina puede desempeñar un papel patogénico. En un 60 a 70 % de los casos la función hepática se normaliza después de la nefrectomía. La persistencia o la recurrencia de disfunción hepática casi siempre es indicadora de la presencia de un tumor viable y por lo tanto significa pronóstico desfavorable.

En general el tratamiento de los síndromes paraneoplásicos asociados con el CCR han requerido la nefrectomía, la inmunoterapia sistémica o ambas modalidades y, salvo en el caso de la hipercalcemia, en tratamiento médico no ha sido eficaz.

Los factores de mayor valor pronóstico en pacientes con CCR incluyen signos o síntomas clínicos específicos, factores relacionados con el tumor y algunos hallazgos de laboratorio. De todos estos parámetros, los más valiosos son ciertos factores relacionados con el tumor como el estadio histopatológico, el tamaño tumoral, el grado nuclear y el subtipo histológico⁽³³⁾.

La ploidia tumoral y la morfometría nuclear también se han asociado con valor pronóstico en pacientes con CCR y pueden ser útiles en subtipos específicos de pacientes. Los hallazgos clínicos sugestivos de un pronóstico comprometido incluyen la presentación sintomática, la pérdida de más del 10 % del peso corporal y el deterioro marcado del estado clínico. La presencia de anemia, hipercalcemia y aumento del nivel sérico de fosfatasa alcalina o la velocidad de eritrosedimentación también se ha correlacionado con un pronóstico desfavorable.⁽³⁴⁾

Estudios revelan tasas de supervivencia a los 5 años del 45 al 69 % en pacientes con trombos tumorales venosos siempre que el tumor se encuentre confinado al riñón. Los pacientes con trombos tumorales venosos y metástasis ganglionares linfáticas o

sistémicas concomitantes tienen disminución pronunciada de la supervivencia, mientras que en pacientes con un tumor que compromete el tejido adiposo perinéfrico se ha documentado una tasa de supervivencia intermedia.

Los factores principales que determinan una agravación del pronóstico comprenden la extensión del tumor más allá de la fascia de Gerota con compromiso de los órganos contiguos, la cual rara vez permite la supervivencia a los 5 años, la presencia de metástasis ganglionares linfáticas o sistémicas. El compromiso de los ganglios linfáticos es considerado un signo pronóstico ominoso desde hace mucho tiempo dado que se asocia con tasas de supervivencia a los 5 y 10 años del 5 al 30 % y el 0 al 5 %, respectivamente. Algunos autores han sugerido que en estos casos la resección amplia de los ganglios linfáticos puede mejorar significativamente la supervivencia, sobre todo en pacientes con compromiso microscópico o en fase evolutiva temprana de los ganglios linfáticos. Aunque es probable que se continúe cuestionando el valor terapéutico de la linfadenectomía en pacientes con CCR la mayoría de los autores concuerda en considerar la posibilidad de la resección ganglionar linfática limitada en la mayoría de los pacientes, sobre todo con fines de estadificación y pronóstico.⁽³⁵⁾

La presencia de metástasis sistémicas en pacientes con CCR se asocia con un pronóstico ominoso, con tasa de supervivencia al año inferior al 50 %, a los 5 años del 5 al 30 % y a los 10 años del 0 al 5 %. En el caso de pacientes que se presentan con metástasis sincrónicas, el pronóstico es aún peor dado que la mayoría fallece como consecuencia de la progresión del tumor en el curso de 1 año. Otros factores pronósticos importantes en pacientes con metástasis sistémicas incluyen el estadio clínico general, la cantidad y la localización de las metástasis y la presencia de anemia e hipercalcemia.

Otro importante factor pronóstico en pacientes con CCR es el tamaño del tumor, sobre todo en los extremos del espectro, se han comunicado tasas de supervivencia a los 5 años del 84 % en pacientes con un diámetro tumoral menor de 5cm, del 50 % en pacientes con tumores de 5 a 10cm de diámetro y del 0 % en pacientes con tumores de más de 10cm de diámetro. En gran medida este hallazgo se debe a la firme correlación existente entre el tamaño del tumor y el estadio histopatológico de la lesión, no obstante también han observado que el tamaño tumoral puede actuar como un factor pronóstico independiente.⁽³⁶⁾

Otro factor pronóstico importante es el grado nuclear y el subtipo histológico del tumor. Se han propuesto diversos sistemas de graduación del CCR basados en el tamaño y la morfología del núcleo y la presencia o la ausencia de nucleolos. Casi todos los sistemas de graduación propuestos se han asociado con información pronóstica útil y en muchos casos el análisis multivariado con el estadio tumoral y otros factores pronósticos a mostrado que el grado nuclear es un factor pronóstico independiente. En el artículo publicado originalmente por Fuhrman las tasas de supervivencia a los 5 años en el caso de los pacientes con tumores de grados 1 a 4 fueron de 64, 34, 31 y 10% respectivamente, y en esta serie el grado nuclear mostró ser el factor pronóstico de mayor importancia en el caso de los tumores en estadio 1. (25)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el tabaquismo un factor que modifica el grado nuclear en los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales en el Hospital Juárez de México?

JUSTIFICACIÓN

Esta demostrado que el tabaquismo se encuentra estrechamente relacionado con la aparición de diversos carcinomas, siendo el carcinoma de células renales uno de ellos. Se realizará una revisión de 5 años de los pacientes del Hospital Juárez de México con diagnóstico de carcinoma de células renales, comparando el resultado histopatológico de los pacientes fumadores y no fumadores y la probable repercusión en el grado de atipia celular según la escala de Fuhrman. En la literatura actual no se ha informado sobre esta posible relación, siendo este el motivo de la realización del estudio.

OBJETIVO

General:

Evaluar los resultados histopatológicos de los pacientes fumadores y no fumadores con diagnóstico de carcinoma de células renales en el Hospital Juárez de México.

Específicos:

Evaluar la clasificación de Fuhrman en los pacientes fumadores y no fumadores con diagnóstico de carcinoma de células renales en el Hospital Juárez de México.

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

Los pacientes fumadores con diagnóstico de carcinoma de células renales presentaran mayor grado según la clasificación de Fuhrman que los pacientes no fumadores.

Hipótesis nula

Los pacientes fumadores con diagnóstico de carcinoma de células renales no presentaran mayor grado según la clasificación de Fuhrman que los pacientes no fumadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Ensayo retrospectivo, transversal

Campo de aplicación

Todos los pacientes diagnosticados con carcinoma de células renales en el Hospital Juárez de México.

Universo

Pacientes diagnosticados con carcinoma de células renales en el Hospital Juárez de México.

Periodo que comprende el estudio

Año 2003 al 2007.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Indeterminada

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales que cuenten con estudio histopatológico y expediente en el Hospital Juárez de México.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales sin expediente o con expediente incompleto.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- Edad: Variable cuantitativa, absoluta, se medirá en años y se obtendrá del expediente clínico del paciente.

- Sexo: Variable cualitativa, masculino o femenino.
- Fumador: Variable independiente, índice tabáquico superior a 2
- No fumador: Variable cualitativa, no consumidor de tabaco.
- Clasificación de Fuhrman: Variable dependiente, se medirá en cuatro grados, esto en relación al tamaño del núcleo celular.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha de inicio : 1ro de abril del 2008

Duración del estudio: 1ro de abril a 30 de junio del 2008.

Estandarización de métodos: del 1º al 15 de abril del 2008.

Recolección de datos: del 16 de abril al 1ro de junio del 2008

Análisis de resultados: 2 al 15 junio del 2008.

Redacción: Del 15 al 30 junio 2008

METODOLOGÍA

- Se incluyeron en el estudio todos los pacientes fumadores y no fumadores diagnosticados con carcinoma de células renales en el Hospital Juárez de México. Se registró en un formato nombre del paciente, expediente, diagnóstico, sexo, edad, antecedente de tabaquismo (índice tabáquico) y la clasificación de Fuhrman. Posteriormente se compararon los resultados de la clasificación de Fuhrman de los fumadores y no fumadores, con la finalidad de evaluar el índice de presentación del grado nuclear en ambos grupos.

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó mediante el llenado de una tarjeta de registro en Microsoft office excel, que contiene las variables establecidas previamente.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Se incluyeron un total de 45 pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras de los cuales 19 (42%) fueron mujeres y 26 (58%) fueron hombres (Gráfica 1). El paciente con mayor edad fue de 83 años y el de menor edad fue de 17 años, con una edad media de 58 años (Gráfica 2).

El carcinoma renal de células claras se presentó con mayor frecuencia en el riñón derecho 26 (57%) y en 19 casos (42%) en el riñón izquierdo (Gráfica 3).

Catorce pacientes fueron fumadores, con un índice tabáquico mayor de 2, con riesgo aumentado para padecer cáncer. Según la clasificación para fumadores, encontramos en los grupos leve, moderado y severo a 3, 8 y 3 pacientes respectivamente. Los pacientes fumaron por periodos variables desde 13 años hasta 50 años (Tabla 1). Treinta y uno pacientes fueron no fumadores, 17 (37%) hombres y 14 (31%) mujeres.

La clasificación de Fuhrman fue aplicada en todos los pacientes incluidos en la muestra. El número de pacientes fumadores fue 4, 2, 6 y 2 con Fuhrman 1, 2, 3 y 4 respectivamente. El número de pacientes no fumadores fue de 10, 16, 3 y 2 con Fuhrman de 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

Análisis estadístico

Se incluyeron un total de 45 pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras de los cuales 14 pacientes fueron fumadores, 9 (20%) hombres y 5 (11%) mujeres distribuidos en 4(29%), 2(14%), 6(43%) y 2(14%) según el grado de Fuhrman 1, 2, 3 y 4 respectivamente (Gráficas 4 y 5). Presentando una moda de Fuhrman 3 y una media de 2.429.

El número total de pacientes no fumadores fue de 31 con una distribución de 10(32%), 16(52%), 3(10%) y 2(6%) con Fuhrman de 1, 2, 3 y 4 respectivamente (Gráficas 6 y 7). Presentando una moda de Fuhrman 2 y una media de 1.903.

DISCUSIÓN

Aunque en modelos animales se han identificado numerosos factores etiológicos potenciales, incluidos virus, compuestos de plomo y más de 100 agentes químicos (hidrocarburos aromáticos) hasta el momento no se ha identificado ningún agente específico como causa establecida de los CCR en el ser humano. El único factor de riesgo ambiental generalmente aceptado para el desarrollo de CCR es el consumo de tabaco, aunque el riesgo asociado con el tabaquismo ha sido de modesta magnitud y varió entre 14 y 23% en comparación con los controles. En nuestro ensayo de un total de 45 pacientes con diagnóstico de CCR 14 casos se relacionaron con tabaquismo cumpliendo con un índice tabáquico mayor de 2, correspondiendo al 31% del total de casos, lo cual varía en cierta forma con la literatura, siendo superior la relación del consumo de tabaco con CCR puesto que ocupa casi un tercio del total de casos.

Existen factores pronósticos importantes incluyendo el tamaño del tumor así como la invasión a estructuras vecinas, un factor pronóstico importante es el grado nuclear y el subtipo histológico del tumor. Se han propuesto diversos sistemas de graduación del CCR basados en el tamaño y la morfología del núcleo y la presencia o la ausencia de nucleolos.

El sistema de clasificación de Fuhrman es útil como factor pronóstico con tasas de supervivencia a los 5 años, sin embargo el propósito del estudio fue valorar los cambios histopatológicos según la clasificación de Fuhrman en los pacientes con CCR consumidores de tabaco (en forma significativa índice tabáquico > 2). Corroborar la relación del tabaco con un mayor grado según la clasificación de Fuhrman lo cual podría repercutir directamente con la sobrevida del paciente.

En nuestro ensayo se observó que de los 31 pacientes no fumadores, 26 (84%) presentaron grado de Fuhrman bajo (Grados 1 y 2) cantidad de pacientes superior a los de Fuhrman alto (Grados 3 y 4) los cuales fueron 5 pacientes correspondientes al 16%.

De los 14 pacientes fumadores, 6 (43%) presentaron grado de Fuhrman bajo (Grados 1 y 2) cantidad de pacientes inferior a los de Fuhrman alto (Grados 3 y 4) los cuales fueron 8 pacientes correspondientes al 57%.

En el presente estudio se observó que el grupo de pacientes fumadores con Fuhrman alto (Grados 3 y 4) fue superior al del grupo de pacientes no fumadores con Fuhrman alto, 57% vs 16% respectivamente. (Tabla 2). Por consiguiente, los pacientes fumadores con diagnóstico de carcinoma de células renales presentan más frecuentemente grados mayores según la clasificación de Fuhrman que los pacientes no fumadores, lo cual repercute en la supervivencia a 5 años.

CONCLUSIONES

En esta revisión de 5 años de casos de carcinoma de células renales en el Hospital Juárez de México, se observó asociación del tabaquismo con el carcinoma de células renales como en las series anteriores descritas en la literatura.

Se observó que el grupo de pacientes fumadores con Fuhrman alto, grados 3 y 4 fue superior al del grupo de pacientes no fumadores con Fuhrman alto, lo cual indica que según nuestra experiencia, el consumo de tabaco con un índice tabáquico mayor de 2 repercute directamente en el grado nuclear de Fuhrman, lo cual podría ser reflejado en una menor sobrevida de estos pacientes.

Anexo 1

Tarjeta de recolección de datos

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SERVICIO DE UROLOGIA
PROTOCOLO DE INVESTIGACION no. HJM 1529/08.05.27-R

**“CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS: EVALUACIÓN
HISTOPATOLÓGICA DE LA CLASIFICACIÓN DE FUHRMAN EN
PACIENTES FUMADORES Y NO FUMADORES DEL HOSPITAL JUAREZ
DE MEXICO”**

Nombre _____ Expediente _____

Edad _____

Número de protocolo:

Sexo _____

Diagnóstico:

Riñón afectado Derecho _____ Izquierdo _____

Tabaquismo Positivo.

Tabaquismo Negativo.

Índice tabáquico:

Observaciones:

Clasificación de Fuhrman:

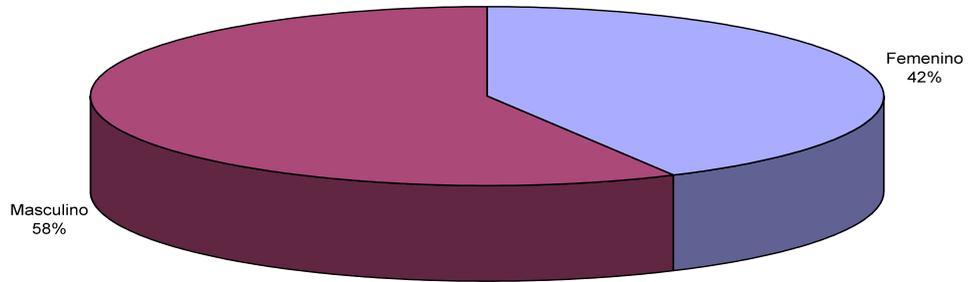
BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Tiwari et al.. Cancer statistics. *Cancer J clin* 2004;54:8-29.
2. Seok-Soo Byun; Woon Geol et al... Expression of surviving in Renal cell carcinoma: Association with pathologic features and clinical outcome. *Urology*. 2007; 69:741-752.
3. Andrew N, Young, Jennifer Dale et al.. Current trends in molecular classification of adult renal tumors. *Urology*. 2006;67(5):345-381
4. Walsh P, Retik A. et al... *Campbell Urology 8a Edición, Volumen 4 Pp. 2911 – 2979.*
5. Emil A. Tanagho MD, MCaninch MD et al... *Urología General de Smith. 13va Edición ED. Manual Moderno. Pp. 339-356*
6. Collen Beall, Moton Corn et al...Mortality and cancer incidence among tire manufacturing workers. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2007;49(6) 123-158
7. Hsu CC, Chow, Boffetta et al.. Dietary risk factor for kidney cancer in Eastern and central Europe. *Am J epidemiol*. 2007;166(1):62-67
8. Dan Sy, Morrison et al... Obesity, high energy intake, lack of physical activity and the risk of kidney cancer. *Cancer epidemiol Biomarker*. 2006;15(12):2453-60
9. Parkin PM, Pisani P, Lopez et al.. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1998;59:494-504
10. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. INER. Clasificación para pacientes fumadores. Ismael Cosío Villegas.
11. Novick AC, Sanders et al... Kidney cancer, past, present and future. *Urol oncol* 2007;25(3):188-95
12. Pfaffenroth et al... Genetic basis for kidney cancer:opportunity for disease specific approach to therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;8(6)779-90
13. Rosenberg SA et al.. The immunotherapy and the gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:180:180-199

14. Liao S, Aurelio ON, Jan K et al... Identification of the MN/Ca9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res* 1997;57:2827-2831
15. Finke IH, Rayman P, Edinger M et al... Characterization of a human renal cell carcinoma specific cytotoxic CD8+ T cell line. *J Immunother* 1992;11:1-11
16. Papac RJ et al.. Spontaneous regression of cancer: Possible mechanism. *In Vivo* 1998;12:571-578
17. Oliver RTD, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br J Urol* 1989;63:128-131
18. Young RC et al.. Metastatic renal cell carcinoma: What causes occasional dramatic regressions. *N Engl J Med* 1998;338:1305-1306
19. Fojo AT, Shen DW, Mickley et al... Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol* 1987;5:1922-1927
20. Gamelin E, Mertins SD, Regis JT, et al.. Intrinsic drug resistance in primary and metastatic renal cell carcinoma *J Urol* 1999;162:217-224
21. Mickisch, Merlino et al.. Chemoresistance of renal cell carcinoma: 1986-1994. *World J Urol* 1994; 12:214-233
22. De Wit , Pawinsky et al... EORTC phase 11 study of daily oral linomide in metastatic renal cell carcinoma patients with good prognosis factors. *Eur J Cancer* 1997;33:493-495
23. Gomella, Sargent, Wade et al.. Expresión of transforming growth factors a in normal human adult kidney and enhanced expresión of transforming growth factor in a and 13-1 in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1989;49:6972-6975
24. Dall Oglio, Ribeiro, Filho et al.. Microvascular tumor invasion, tumor size and Fuhrman grade; A pathological triad for prognosis evaluation of renal cell carcinoma. *Journal of urol*;178:425-428
25. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C et al... Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J surg Pathol* 1982; 6:665-663.
26. Farrow GM et al.. Diseases of the kidney. *Urological Pathology*, 2nd ed. Philadelphia WB Saunders 1997 pp 464-470
27. Konnak JW, Grossman et al... Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J urol* 1985;134:1094-1096

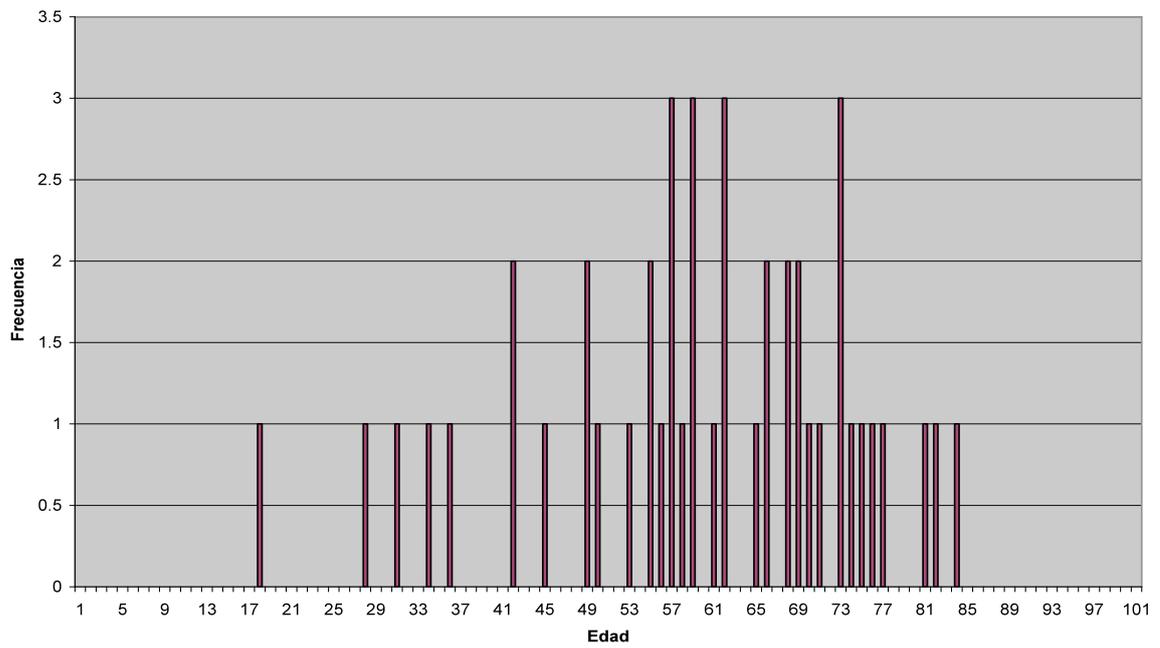
28. Cynthia G, Pan et al... Evaluation of gross hematuria. Clinics of North America. 2006;53(3):256-283
29. Jayson M, Sanders et al... Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1994;51;203-205
30. Sufrin G, Chason S, Golio A et al.. Paraneoplastic and serologic of renal adeno carcinoma. Semin Urol 1989;7:158-171
31. Stauffer et al.. Nephrogenic hepatosplenomegaly. Gastroenterology 1961;40;694
32. Rosenblum et al.. Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma. J S C Med Assoc 1987;83:375-378
33. Lams JS, Klatte, Kim et al.. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. Rev oncol Hematol 2007;65(3) 235-62
34. Gelb ab et al.. Renal cell carcinoma:Current prognosis factors. Union Internationale Controle Center and the American Joint Committee on cancer. Cancer 1997;80:981-986
35. Bassil, Dosoretz et al.. Validation of the tumor, nodes, and metastasis classification or renal cell carcinoma. J Urol 1985;134:450-454
36. Wan, Wong, Lai et al.. Use of the University of California Los angeles Integrated staging system (UISS) to predict survival in localized renal cell carcinoma. Int Urol Nephrol 2007 391(3):699-703

Porcentaje de Cancer Renal de Células Claras por sexo



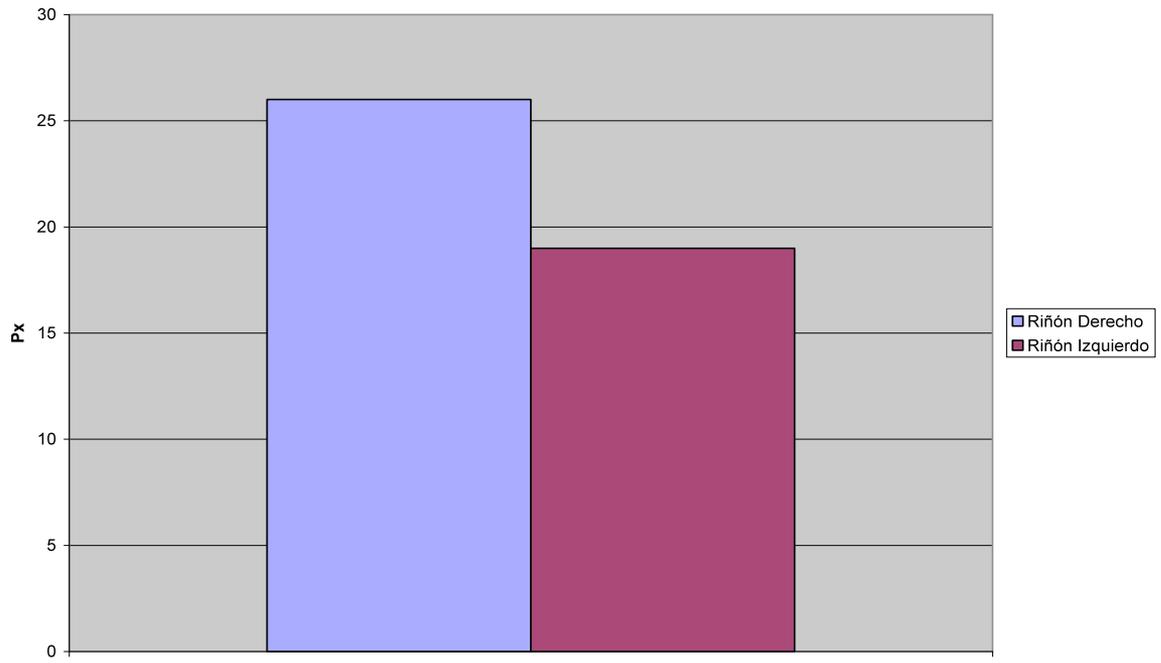
Gráfica 2

Frecuencia de Cancer Renal de células claras por edad



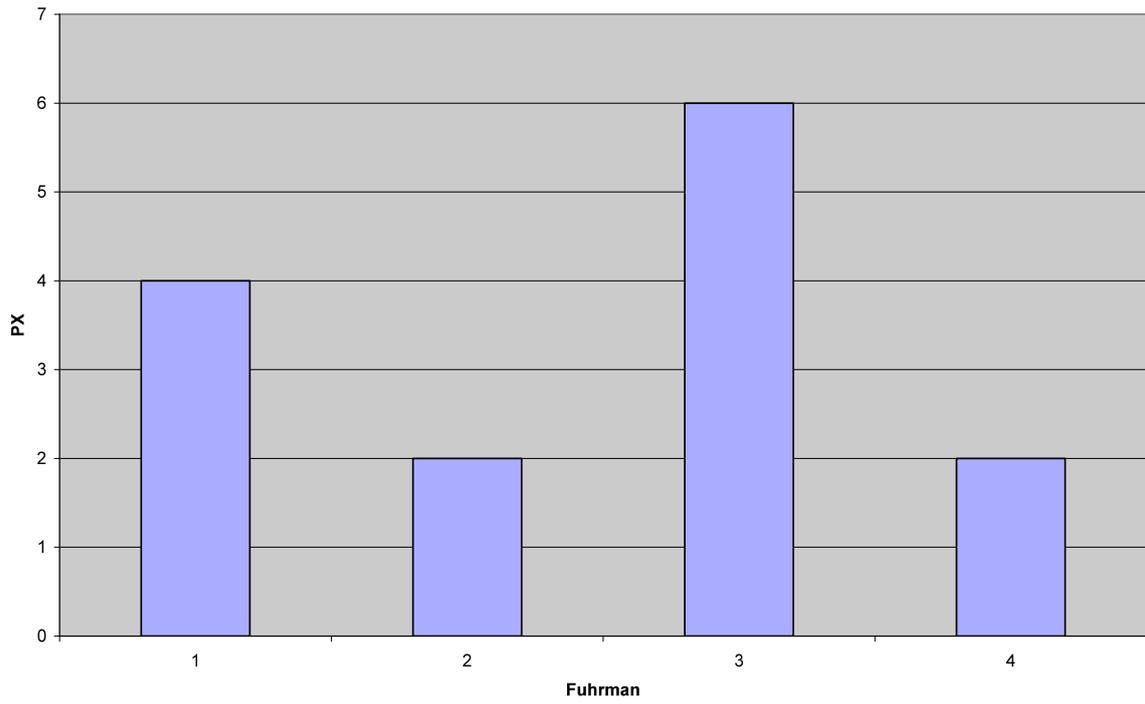
Gráfica 3

Carcinoma de células renales



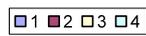
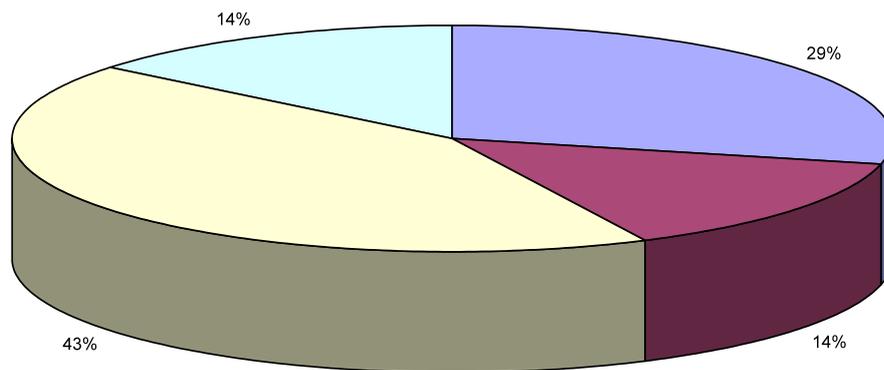
Gráfica 4

Incidencia de Fuhrman en pacientes Fumadores



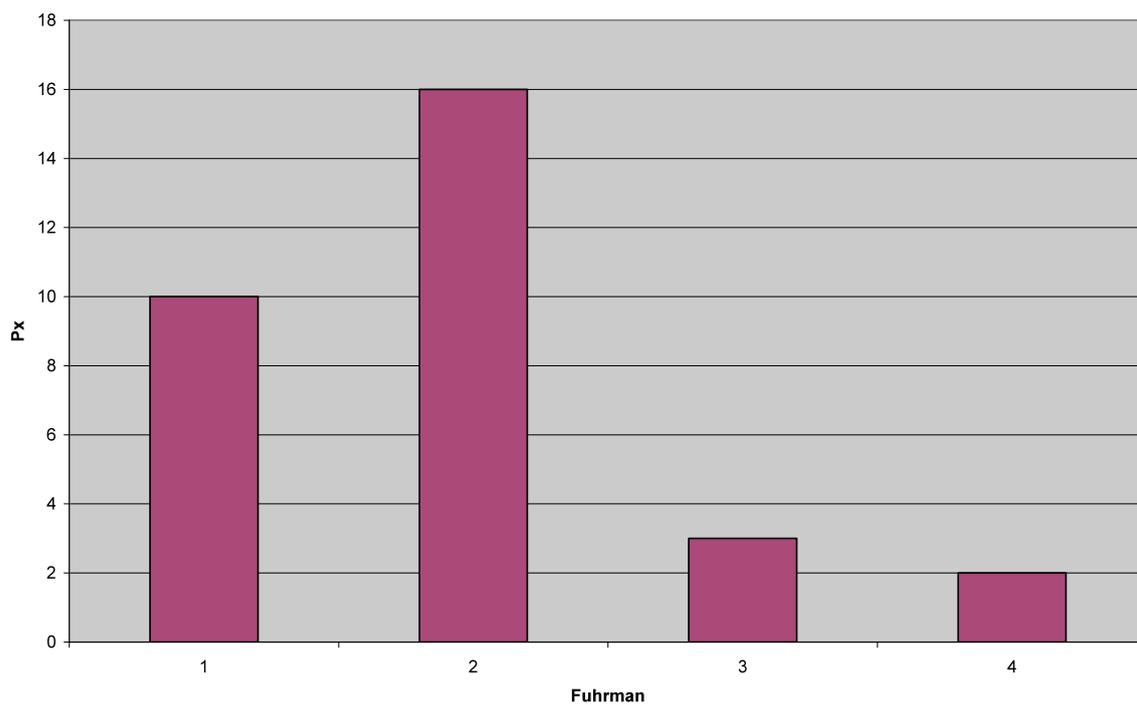
Gráfica 5

Porcentajes de clasificación de Fuhrman en pacientes Fumadores



Gráfica 6

Incidencia de Fuhrman en No Fumadores



Gráfica 7

Porcentajes de clasificación de Fuhrman en pacientes No Fumadores

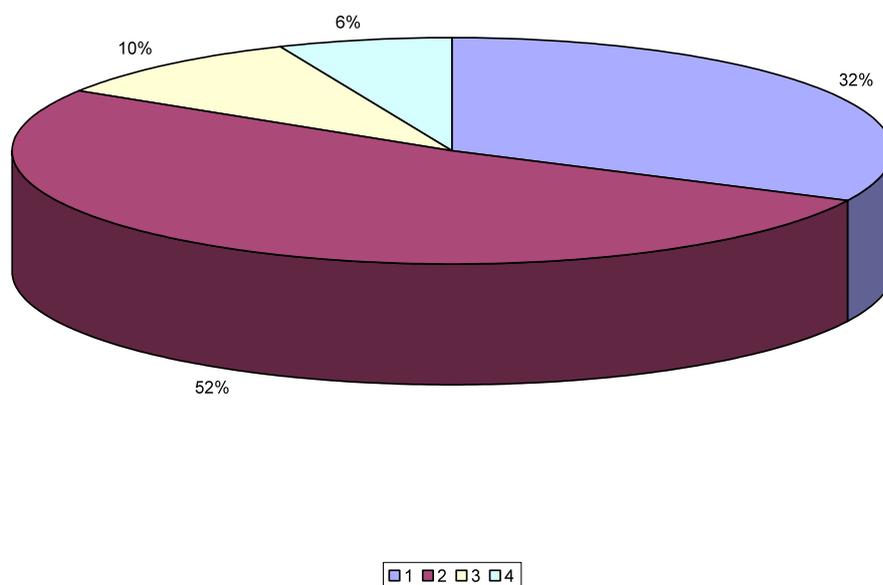


Tabla 1

Paciente	Años de Tabaquismo	Cigarros por día	Suspensión del
----------	--------------------	------------------	----------------

			consumo de tabaco
A	20 años	8 cigarros	1 año antes del dx
B	42 años	20 cigarros	2 meses antes del dx
C	30 años	10 cigarros	
F	40 años	2 cigarros	5 años antes del dx
G	30 años	10 cigarros	No hubo suspensión
H	16 años	5 cigarros	1 año antes del dx
I	50 años	10 cigarros	4 años antes del dx
K	20 años	20 cigarros	15 años antes del dx
L	13 años	3 - 5 cigarros	No hubo suspensión
M	50 años	15 cigarros	7 años antes del dx
N	28 años	40 cigarros	3 años antes del dx