



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

**INMUNOMARCACIÓN DEL RECEPTOR DE FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO (EGFR) EN CASOS DE PACIENTES CON CARCINOMA RENAL TIPO
CÉLULAS CLARAS, SU RELACIÓN CON EL GRADO HISTOLÓGICO Y ESTADIO
PATOLÓGICO.**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:
Lizeth del Carmen López del Río

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. Luis Roberto Olivas Román
Hospital General Del Estado de Sonora
COMITÉ TUTOR: Dr. David Romo Montaña
Hospital General Del Estado de Sonora
M. en C. Nohelia G. Pacheco
Hospital General Del Estado de Sonora

Hermosillo Sonora; 16 de junio de 2023



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.



**GOBIERNO
DE SONORA**
SERVICIOS DE SALUD
DE SONORA



**HOSPITAL GENERAL
DE ESPECIALIDADES
DEL ESTADO DE SONORA**

**SERVICIOS DE SALUD DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DE ESPECIALIDADES
DEL ESTADO DE SONORA
División de Enseñanza e Investigación**

**DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN ÁREA DE INVESTIGACIÓN
FORMATO AIC 06 VOTO APROBATORIO DE CADA MIEMBRO DEL COMITÉ DE
TESIS**

Hermosillo Sonora a 16 de junio de 2023

**DR. JOSÉ FRANCISCO LAM FÉLIX
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL
DEL ESTADO DE SONORA**

A/A: COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Por medio de la presente hacemos constar que hemos revisado el trabajo del médico residente Lizeth del Carmen López del Río de la especialidad de Anatomía patológica. Una vez revisado el trabajo y tras la evaluación del proyecto por medio de seminarios hemos decidido emitir nuestro voto aprobatorio para que el sustentante presente su investigación en su defensa de examen y pueda continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista.

Dr. Luis Roberto Olivas Román
Director de tesis

Dr. David Romo Montaña
Asesor de tesis

M. en C. Nohelia G. Pacheco
Asesor de tesis



DEDICATORIA

Agradezco principalmente a mis padres por siempre darme su apoyo en todas las cuestiones académicas y personales que he realizado que sin su ayuda yo no estaría realizando el presenta trabajo de titulación, que a pesar de las dificultades que se presentaron a lo largo de estos casi tres años nunca me dejaron sola.

Un apartado especial es para alguien que tiene un lugar sumamente importante en mi vida, mi hermana Daniela, que ella sabe que sin ella no puedo imaginar estar en ningún lugar, ni llevando a cabo ninguno de mis metas, que es mi persona especial y que la amo.

Además de las personas que siempre han estado conmigo a lo largo de mi vida, quiero hacer mención de las personas que me ayudaron inmensamente en mi formación a lo largo de estos años y que se convirtieron en mi segunda familia, al Doctor Olivas por ayudarme desde el día uno que estuvimos trabajando juntos, que todos los días aprendo algo nuevo académicamente y que él sabe que a nivel personal, cuando sentía que no iba a poder lograrlo siempre estuvo y sigue estando ahí, que estoy segura en un futuro va a recordar lo difícil que fue mantenerme firme en mis objetivo pero que sepa que logró su misión.

A Alfredo, mi compañero durante estos tres años, que sin duda los hizo más llevaderos y que siempre consideraré como mi hermano.

A mis médicos adscritos el Dr Romo y la Dra Salvatierra por todo el aprendizaje, la paciencia y las oportunidades brindadas. Así mismo a César, Alberto y Fernando por la paciencia, la enseñanza y sobre todo por crear el mejor ambiente laboral que espero se siga manteniendo entre residentes. A Omar, Marylolis, Sary, por toda la ayuda y disposición.

Y a cada una de las personas que forman parte del equipo de trabajo del departamento de patología del Hospital General del Estado de Sonora, que se convirtió en mi segunda casa y que en el encontré a las mejores personas para sacar adelante la residencia, estoy eternamente agradecida.

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS PARTICULARES	11
MARCO TEÓRICO	12
MATERIALES Y MÉTODOS	24
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	49
LITERATURA CITADA	50
ANEXOS	55

RESUMEN

El carcinoma renal de células claras es la neoplasia renal más frecuente en adultos y consta aproximadamente del 2% de todas las neoplasias a nivel mundial. En México en el año 2020 se registró una incidencia similar de 2.4% constando el quinceavo cáncer más frecuente con una tasa de mortalidad del 3.3%. La nefrectomía sigue siendo el tratamiento estándar ya que el carcinoma renal de células claras es quimio y radio resistente. Se han estado investigando terapias sistémicas con receptores de tirosina cinasa, entre los cuales se encuentran el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), éste es uno de los oncogenes mayormente asociado al desarrollo y progresión de varias neoplasias epiteliales malignas. Los carcinomas renales de tipo células claras expresan EGFR en una gran cantidad, teniendo varias áreas de inmunomarcación como el núcleo y más frecuentemente la tinción membrana-citoplasma.

Metodología: Se hizo un muestreo no probabilístico, no aleatorio, seleccionando 54 casos de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma renal de células claras y se analizó la relación entre EGFR por inmunohistoquímica con los parámetros histopatológicos pronósticos TNM y OMS/ISUP.

Resultados: La edad media de presentación fue de 58 años con un tamaño tumoral medio de 7.47 cm. El estadio patológico de acuerdo a TNM pT1 fue el más frecuente con 22 casos. La clasificación histológica OMS/ISUP Grado 2 fue la más frecuente con 28 casos. El 100% de los casos fueron positivos para tinción membrana-citoplasma de EGFR, en comparación con el 9.3% que mostraron positividad para tinción nuclear.

Conclusión: En el presente estudio se encontró que no es posible determinar la relación que existe entre la tinción de inmunohistoquímica de EGFR en membrana-citoplasma con la

estadificación patológica TNM y grado histológico OMS/ISUP, ya que todos los casos fueron positivos. El EGFR tinción nuclear no está asociado a las variables clínico-patológicas analizadas.

INTRODUCCIÓN

El cáncer renal juega un papel importante dentro de las neoplasias malignas en pacientes adultos, representando el 2% de todas las neoplasias malignas a nivel mundial (Kobayashi et al., 2020). El carcinoma renal es la neoplasia genitourinaria más frecuente y consta aproximadamente el 5% de todas las neoplasias malignas en hombres ocupando el lugar número seis de estos; en pacientes femeninas consta del 3% de neoplasias malignas posicionándose en el lugar número diez. El carcinoma renal es más frecuente en Norteamérica y Europa, siendo muy baja su incidencia en países Asiáticos. En el año 2020 se reportó un alza en su incidencia de 431,288 y una mortalidad de 179,368 personas a nivel mundial. (Bahadoram et al., 2022). El alza en su incidencia es debido a la mejora en cuanto a la implementación e interpretación de métodos de imagen abdominal que ayudan a la detección certera de la tumoración. (Bahadoram et al., 2022).

El carcinoma renal de tipo células claras se origina de las células epiteliales tubulares y representa el tipo histológico más común (90%) de las neoplasias malignas renales.

El carcinoma renal se ha estadiado desde hace casi 100 años, múltiples clasificaciones se han propuesto basados en las características citológicas y más recientemente en el grado nuclear de acuerdo a las investigaciones conforme a los factores de riesgo predictivos más importantes para favorecer un mejor manejo y supervivencia de los pacientes. (Delahunt et al., 2018). Es importante identificar los factores pronósticos en relación con las nuevas posibles terapias diana para tratar de establecer una reclasificación de estas tumoraciones que nos permita tener un margen más amplio para ofrecer un manejo adecuado y determinar los beneficios de cada una de las terapias actuales con posteriores investigaciones en nuevos tratamientos.

Alrededor del 20-30% de los pacientes diagnosticados recientemente con carcinoma renal de células claras presentan enfermedad metastásica la cual es difícil de manejar, convirtiéndolo en la neoplasia maligna renal más agresiva. Hasta el 20% de los pacientes que son tratados mediante nefrectomía desarrollan metástasis durante el seguimiento. A pesar de las arduas investigaciones que se han realizado para el manejo de esta entidad, el pronóstico sigue siendo sombrío debido a la quimio-radio resistencia. Es por eso que se han investigado líneas predictoras con posible tratamiento diana con inmunoterapia e inhibidores de la tirosina cinasa. (Muroi et al., 2021).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El carcinoma renal de células claras es la neoplasia renal más frecuente en adultos. Los carcinomas renales de tipo células claras que expresan EGFR implican peor pronóstico y una supervivencia menor en relación con los hallazgos clinicopatológicos. El carcinoma renal es un problema de morbi-mortalidad a nivel mundial y tiene un impacto importante en la salud de las personas que lo padecen, ya que es baja la respuesta terapéutica y en la mayoría de las ocasiones en las que es detectada la enfermedad, se encuentra en un estadio avanzado.

El Hospital General de Estado de Sonora, como hospital de referencia estatal cuenta con casos oncológicos de carcinoma renal de células claras en estadios avanzados, siendo este estudio de gran ayuda para determinar la relación entre la inmunomarcación de EGFR y las variables histopatológicas pronosticas como el estadio patológico y el grado histológico, lo cual puede ser antecedente para realizar estudios posteriores que investiguen la utilidad de la terapia blanco en los casos de carcinoma renal de células claras que presentan positividad histológica a EGFR, ya que actualmente las opciones terapéuticas para dichos pacientes son escasas esto derivado de que dichos tumores no responden a quimioterapia ni radioterapia, presentando un alto grado de mortalidad.

¿Existe una relación entre la expresión de EGFR con el grado histológico y estadio patológico en los casos de pacientes con carcinoma renal de tipo células claras del Hospital General del Estado de Sonora?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación que existe entre la expresión del Receptor de Crecimiento de Factor Epidémico (EGFR) con el grado histológico y el estadio patológico en casos de pacientes adultos con carcinoma renal de tipo células claras del Hospital General Del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours” en el periodo del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2021.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar la frecuencia de la inmunomarcación de EGFR y el sitio de marcaje celular en los casos de carcinoma renal de células claras
- Analizar la relación de expresión de EGFR con el sistema de estadificación TNM (Tamaño tumoral, Diseminación a ganglios linfáticos y Metástasis)
- Establecer la relación de expresión de EGFR con la gradificación histológica OMS/ISUP
- Estudiar la relación entre el sitio de marcaje celular de EGFR en células tumorales con el grado histológico (OMS/ISUP) y el estadio patológico (TNM).

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES DEL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS.

El carcinoma renal de células claras es una neoplasia epitelial maligna que se deriva de las células epiteliales tubulares y consta el 90% de todas las neoplasias diagnosticadas a nivel renal, siendo la principal neoplasia maligna a nivel urogenital. A lo largo de los años su incidencia ha ido en aumento con una mayor prevalencia en Europa y países de América del Norte. A pesar de la mejora en el uso de métodos de imagen para su diagnóstico, sigue siendo complicado su manejo y en un número considerable de los casos es un hallazgo incidental. (Bahadoram et al., 2022).

El cáncer renal juega un papel importante dentro de las neoplasias malignas en pacientes adultos, representando para el año 2020, el 2% de todas las neoplasias malignas a nivel mundial (Kobayashi et al., 2020), con una incidencia de 431,288 casos, de los cuales se registraron 179,368 muertes a causa del mismo. En Norte América para el año 2020 se registraron 79,975 casos, de los cuales 48,541 eran pacientes masculinos y 28,434 eran pacientes femeninas. (GLOBOCAN. et al., 2022). En México en el mismo año se registró una incidencia de 2.4% de cáncer renal en comparación con todas las neoplasias malignas constando el quinceavo cáncer más frecuente con una tasa de mortalidad del 3.3%. (GLOBOCAN. et al., 2022). El National Institutes of Health para el año 2022, registró una incidencia de 4.1% de todos los cánceres a nivel mundial con un estimado de 13,920 muertes registradas en los primeros meses del año en curso (National Institutes of Health et al., 2022).

El carcinoma renal de tipo células claras representa el tumor renal más frecuente en adultos del 70-90%, siendo la neoplasia urogenital más letal con una mortalidad que va del 30-40% comparada con el carcinoma de próstata y vejiga. Su incidencia, que ha ido en aumento, es

mayor en países en vías de desarrollo que en países desarrollados; así mismo, es mayor en hombres que en mujeres con una diferencia de 1.5:1 y la mortalidad es igualmente mayor en pacientes masculinos que femeninos. El rango de edad con presentación de la enfermedad más frecuente va de los 60 a los 70 años aproximadamente. (Bahadoram et al., 2022). Los tumores malignos renales epiteliales se dividen de acuerdo a sus hallazgos histopatológicos, moleculares y genéticos según la última revisión de la OMS en 2016. (Warren & Harrison, 2018).

Los factores de riesgo más importantes para el carcinoma renal de células claras son la edad y el género. Existen otros factores de riesgo establecidos como la obesidad, lugar de residencia, etnia, historia de fumar, consumo de tabaco e hipertensión arterial. Dentro de los factores de riesgo de menor importancia están la enfermedad renal crónica, enfermedad quística renal adquirida en fase terminal, uso crónico de paliativos, exposición al cadmio, consumo de carne procesada, historia clínica de hepatitis viral, Diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, actividad física baja y algunos síndromes genéticos. (Bahadoram et al., 2022).

El carcinoma renal puede dividirse en esporádico y hereditario (poco común), en la cual se incluyen múltiples genes asociados como HRPT2, MET, FH, BHD y VHL, siendo este último el más importante en el caso del carcinoma renal células claras familiar presentándose hasta en el 90% de los casos; esta aberración cromosómica proviene de la pérdida del brazo corto del cromosoma 3 que codifica este gen. VHL es un gen supresor de tumor que se ha visto en pacientes con susceptibilidad al síndrome hereditario Von Hippel-Lindau. (Bahadoram et al., 2022).

Más del 50% de los casos diagnosticados con carcinoma renal de células claras se hace de manera incidental. La triada clásica de dolor en el flanco afectado, hematuria y masa abdominal solamente se ve en el 4-17% de los pacientes. Otros síntomas como pérdida de peso, fiebre, dolor abdominal, anemia; así como hallazgos de laboratorio que incluyen exámenes de función renal alterados, hipercalcemia, deshidrogenasa láctica elevada, elevación de la fosfatasa alcalina, pueden encontrarse con menor frecuencia. (Bahadoram et al., 2022).

El carcinoma renal de células claras es el que confiere peor pronóstico con evidencia de metástasis o un estadio avanzado al momento del diagnóstico. (Warren & Harrison, 2018). Aproximadamente del 20-30% de los pacientes se presentan con metástasis al momento del diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad, siendo el pulmón, hueso y cerebro los órganos mayormente afectados. (Bahadoram et al., 2022). Actualmente se sabe que la quimioterapia y la radioterapia son ineficaces en el tratamiento de los subtipos de carcinoma renal incluyendo el carcinoma renal de células claras, lo cual ha llevado a buscar otras alternativas para su manejo (Makhov et al., 2018).

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS

La clasificación se basa en parámetros morfológicos evaluados por microscopía óptica. A partir del año 1968 se reconoció la importancia de la clasificación nuclear del carcinoma renal basándose en la visualización del nucléolo en diferentes aumentos microscópicos relacionado al pleomorfismo nuclear. Una de las primeras clasificaciones para los carcinomas renales fue la propuesta por Fuhrman en 1982, basado en la evaluación simultánea del tamaño

nuclear, la forma nuclear y la prominencia nucleolar. La calificación en el sistema de Fuhrman se basa en el área de calificación más alta, incluso si es focal. Teniendo en cuenta una clasificación de cuatro grados:

- Grado 1.- Núcleos pequeños, redondos y uniformes (10 micras), nucléolos discretos, parecen linfocitos.
- Grado 2.- Núcleos ligeramente irregulares, se ven nucléolos a 40x solamente, diámetro nuclear de 15 micras, cromatina abierta.
- Grado 3.- Ver nucléolos a 10x, núcleos muy irregulares, diámetro 20 micras, cromatina abierta.
- Grado 4.- mitosis; células pleomórficas, multilobuladas y extrañas, más las características del grado 3; macronuéolos. (Delahunt et al., 2018).

Dentro de las complicaciones que se analizaron en la aplicación de la clasificación de Fuhrman fue que se tenían que evaluar tres parámetros simultáneamente lo cual implica mayor discordancia interobservador, por lo que se llegó a la conclusión de implementar una clasificación en donde se analizara un solo parámetro para cada una de las categorías. (Delahunt et al., 2018).

Desde el año 2012 se validó la nueva clasificación OMS/ISUP (Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Patología Urológica), eliminando la medida del diámetro y mitosis como características distintivas. En vista del mal resultado universal asociado con el carcinoma de células renales que muestra anaplasia y/o células gigantes, morfología rabdoide y diferenciación sarcomatoide, estas características se propusieron como las características

definitorias de los tumores de grado 4, encontrando que la diferenciación sarcomatosa confiere peor pronóstico. (Delahunt et al., 2018).

En el año 2012, se realizó un consenso por parte de la Sociedad Urológica de Patología en el cual se modificaban los parámetros para poder clasificar tanto el carcinoma renal de células claras como el carcinoma papilar renal, dicha clasificación se agregó en la cuarta edición del libro azul de la Organización Mundial de la Salud, convirtiéndose en clasificación histológica actual. El sistema de clasificación OMS/ISUP, sólo aplica para los subtipos células claras y papilar del carcinoma renal ya que su valor pronóstico no ha sido validado para otros subtipos de carcinoma renal. Los estudios implicados en dicha clasificación determinaron que el tamaño del nucléolo se asoció significativamente con la supervivencia a 5 años en los pacientes con carcinoma renal de células claras. (Delahunt et al., 2018). Conforme a los hallazgos, se recomendó que la clasificación tanto para carcinoma renal papilar y de células claras se limitara a la clasificación nucleolar en los primeros tres parámetros en un sistema de cuatro niveles (Anexo 1 y 4), en lugar de determinar el tamaño nuclear y forma nuclear. Se debe de tener en cuenta que la gradificación mediante esta clasificación puede tener variaciones debido a la cantidad de tejido tumoral analizado y a los campos microscópicos valorados, tomando en cuenta que varios tumores tendrán solamente un área focal de alto grado nuclear. Los cambios sarcomatosos y rabdoideos están implicados en la categoría 4 de ésta clasificación. (Warren & Harrison, 2018).

ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA RENAL.

La estadificación del cáncer es el proceso que se utiliza para determinar la magnitud de extensión del tumor primario, esto ayuda a predecir el pronóstico del paciente, guiar el manejo y tratamiento así como el seguimiento y planes de sobrevida. La clasificación TNM

(tumor, nódulos, metástasis) utilizada por The American Joint Committee on Cancer (AJCC), actualmente es la más usada ya que es fácil de reproducir y tiene valor pronóstico y de tratamiento. La última actualización para la estadificación del cáncer renal se realizó en 2017. (Anexo 3) (Swami et al., 2019).

La estadificación TNM es entonces uno de los factores predictivos pronóstico más importantes para el carcinoma renal; esta incluye el tamaño tumoral y la presencia o ausencia de invasión a la grasa perinéfrica, el seno renal o la fascia de Gerota, invasión a la vena renal o vena cava inferior, invasión directa de la glándula suprarrenal y metástasis de los ganglios linfáticos. (Swami et al., 2019). Dentro de los principales factores de mal pronóstico en esta categorización incluyen la invasión linfovascular en específico la vena renal, extensión a grasa renal perinefrica, invasión al seno renal e invasión directa a la glándula suprarrenal ipsilateral (Warren & Harrison, 2018).

El TNM tiene cuatro principales categorías que a grandes rasgos incluyen el pT1 y pT2 que se basan en el tamaño tumoral, los cuales incluyen subcategorías que entran en 40, 70 y 100 mm (pT1a, pT1b y pT2a respectivamente). Dentro de la categoría pT3 se incluye la invasión de la grasa perinéfrica (pT3a), así como la invasión de la vena renal y sus ramas y la invasión pielocaliceal. El pT3b incluye la invasión de la vena cava inferior por debajo del diafragma y el pT3c abarca la invasión de la misma por encima del diafragma. La invasión de la fascia de Gerota (margen quirúrgico con la grasa perinéfrica) así como la invasión directa de la glándula suprarrenal ipsilateral entra en la clasificación pT4 infiriendo un peor pronóstico. (Warren & Harrison, 2018).

Uno de los principales dogmas dentro de la clasificación TNM es que el estadio más alto implica peor pronóstico; sabiendo una estadificación previa de la tumoración, se puede determinar un manejo adecuado, es decir, para la enfermedad resecable se realiza nefrectomía parcial o total y para la enfermedad que no es resecable se puede tratar con agentes sistémicos, ya sea inmunoterapia o terapia blanco, que pueden tener un rol importante para la nefrectomía citorreductiva con o sin metastasectomía. (Swami et al., 2019).

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS.

A pesar de los avances biológicos, el manejo quirúrgico sigue siendo crucial en los pacientes con carcinoma renal. La nefrectomía se utiliza como manejo primario en carcinomas renales y si se encuentra una lesión pequeña y localizada se puede hacer uso de técnicas menos invasivas con preservación de riñón conservado como la nefrectomía parcial. La vigilancia activa forma parte importante del tratamiento del paciente, el tiempo de seguimiento depende del estadio de la enfermedad y el tamaño tumoral. (Bahadoram et al., 2022).

La enfermedad metastásica es uno de los problemas más difíciles a los que se enfrenta el personal de salud a dicho tumor ya que las opciones terapéuticas son limitadas y el carcinoma renal no es quimiosensible ni radiosensible. La terapia con citocinas (como interleucinas o interferones) tiene un potencial limitado en pacientes con carcinoma metastásico, es por eso que actualmente la terapia blanco con inhibidores de la tirosina quinasa como (ej. Tivozanib, actualmente aprobado por la FDA) se han estudiado con detenimiento (M. Li et al., 2021).

Durante más de 20 años, la inmunoterapia con dosis altas de IL-2 o interferón alfa (IFN- α) siguió siendo el tratamiento principal para pacientes con carcinoma renal de células claras

metastásico (mRCC). Desafortunadamente, las tasas de respuesta a la inmunoterapia fueron decepcionantes, oscilando entre el 15 % y el 25 %. (Makhov et al., 2018).

El conocimiento clínico de que el Carcinoma renal de células claras es un cáncer altamente vascular y que la proteína Von Hippel Lindau (VHL) tiene un papel importante en el carcinoma renal de células claras esporádico ha hecho que las estrategias antiangiogénicas sean un enfoque atractivo. La introducción de agentes terapéuticos dirigidos a la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), especialmente los inhibidores de la tirosina quinasa multidirigidos, ha sido un gran avance en la terapia con carcinoma renal de células claras. Varios inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF han demostrado una eficacia considerable en el carcinoma renal. Sunitinib (Sutent) y pazopanib (Votrient) están aprobados para el tratamiento de primera línea en mRCC. (Makhov et al., 2018).

La terapia sistémica del carcinoma renal metastásico ha tenido una gran evolución en los últimos años, lo que ha mejorado enormemente la supervivencia de los pacientes los cuales incluyen los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), inhibidores de la vía de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y agentes de inmunooncología (IO). Recientemente la combinación de agentes de inmunooncología en combinación con los factores de crecimiento endotelial vascular se consideran de primera línea. (Gan et al., 2020).

Según estudios anteriores, la inactivación de VHL en célula del carcinoma renal conduce a un aumento de las actividades de factores inducibles por hipoxia (HIF-1 y HIF-2). La hipoxia y los HIF pueden contribuir a la resistencia a las terapias dirigidas al regular al alza la

expresión de VEGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento transformante α (TGF- α), eritropoyetina (EPO), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR/c-MET), factor de crecimiento placentario (PIGF) y factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2). (Makhov et al., 2018).

EGFR

El gen *EGFR*, frecuentemente denominado *HER1* (Receptor 1 del factor de crecimiento epidérmico humano) o *ERBB1* (homólogo 1 del oncogén de la leucemia eritroblástica viral aviar (v-erbB)), está ubicado en el cromosoma 7p11.2 (Levantini et al., 2022), es una proteína transmembrana y consta de tres dominios: un externo de unión a ligando similar a inmunoglobulina, uno transmembrana hidrofóbico y un dominio carboxilo terminal intracelular con actividad intrínseca. (Jayaswamy et al., 2023)

El EGFR pertenece a la familia ERBB de receptores de tirosina quinasa. La cascada de señalización de EGFR es un regulador en la proliferación, diferenciación, división, supervivencia y desarrollo de cáncer celular (Sabbah et al., 2020). Este desempeña funciones importantes en el mantenimiento de los tejidos epiteliales. Sin embargo, cuando se altera la señalización de EGFR, se convierte en el gran orquestador de la transformación epitelial y, por lo tanto, en uno de los receptores de tirosina quinasa más estudiados en todo el mundo implicado en neoplasias, en varios tejidos. (Levantini et al., 2022).

El factor de crecimiento epidérmico está sobreexpresado en muchos cánceres como carcinoma de pulmón (Anexo 2), mama, colorrectal, carcinomas de cabeza y cuello y

carcinoma renal. A menudo actúa como conductor oncogénico en la tumorigénesis (Wang et al., 2019).

La terapia Anti-EGFR ha sido ampliamente utilizada con muy buenos beneficios en diferentes carcinomas como el adenocarcinoma pulmonar los cuales responden a inhibidores moleculares pequeños dirigidos al EGFR que incluyen agentes de primera generación (gefitinib y erlotinib), de segunda generación (afatinib y dacomitinib) y de tercera generación (osimertinib, Erlotinib y Gefitinib (Li et al., 2020), (Ohmori et al., 2021).

Los receptores de tirosina kinasa como VEGF, PDGFR y EGFR juegan un papel importante en la terapia contra el carcinoma renal de células claras (Liu et al., 2020). Los inhibidores de la tirosina cinasa multidiana (receptores), como el sunitinib y el sorafenib, se usan para tratar a pacientes con carcinoma renal. En estudios recientes se ha logrado comprobar que la ablación de la sobreexpresión de EGFR, mediante CRISPR/Cas9 sola o en combinación con sunitinib podría ser una nueva terapia para el tratamiento del carcinoma renal (Liu et al., 2020).

En la actualidad se han realizado estudios en donde expresiones de EGFR AS1 el cual tiene complementariedad de secuencia parcial con EGFR era un mediador en la sobreexpresión de éste último y así mismo inducía a la resistencia de la terapia con inhibidores de la tirosina cinasa. (Wang et al., 2019).

EGFR Y CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS.

El EGFR se encuentra sobreexpresado en la mayoría de los carcinomas renales de células claras (50%-90%); este mismo consta de dos tipos de tinciones por inmunohistoquímica, tipo nuclear y citoplasma-membrana (Muronì et al., 2021). EGFR nuclear actúa como un factor

de transcripción que regula la expresión génica y los procesos celulares implicados en la biología tumoral. Se ha destacado una relación entre el EGFR nuclear y los cánceres de mama, orofaringe, ovario, cuello uterino, vejiga y renal. (Muroi et al., 2021). Se ha demostrado que la expresión inmunohistoquímicamente de EGFR en la membrana y citoplasma celular se relaciona con peor pronóstico para el paciente en cuanto a grado histológico, estadio patológico, tamaño tumoral y necrosis; lo cual determina un grupo de pacientes con peor pronóstico pero que pueden responder potencialmente a la terapia anti-EGFR (Muroi et al., 2021).

La expresión inmunohistoquímica de EGFR nuclear asociado a un grado nuclear bajo (ISUP 1) se ha correlacionado con mejor pronóstico. Estudios actuales han indicado incluso que la determinación de EGFR en sangre periférica de pacientes con carcinoma renal de células claras, en niveles elevados se ha asociado con peor pronóstico y supervivencia, lo cual podría utilizarse como un marcador de referencia para el tratamiento clínico y pronóstico (Chenlong Chu et al., 2018).

Por último, en recientes estudios se ha visto que la sobreexpresión de la proteína de transporte Sodio-Glucosa tipo 1 (SGLT1), junto con la coexpresión de EGFR se da hasta en el 77.5 % de los tumores, lo que sugiere que la función independiente de la quinasa de EGFR podría contribuir a la progresión del tumor. EGFR mantiene el nivel basal de glucosa intracelular evitando la muerte de células neoplásicas autofágicas. La correlación entre los niveles de intensidad inmunohistoquímica de SGLT1 y carcinoma renal de células claras en pT1 podría sugerir un papel pronóstico de SGLT1. Según los últimos hallazgos, el aumento de la actividad de la interacción EGFR-SGLT1 podría ser responsable del flujo de glucosa en las células neoplásicas antes de reprogramar su metabolismo mediante la superposición de

aberraciones genéticas y epigenéticas. Por lo anterior se ha determinado que la expresión de EGFR nuclear junto con la coexpresión de SGLT1 es lo que confiere una correlación positiva y un buen resultado de supervivencia, en comparación con los pacientes que muestran una expresión negativa de EGFR nuclear y SGLT1. (Muroi et al., 2021).

Un hallazgo recientemente encontrado fue que el ADN largo no codificante de EGFR (EGFR-AS1) se expresó en niveles altos en carcinoma renal mediante la detección y el análisis público de los datos de secuenciación del transcriptoma del cáncer renal. Los análisis de datos clínicos sugirieron que la expresión alta de EGFR-AS1 predecía un mal pronóstico en pacientes con carcinoma renal. Estudios mecanísticos posteriores identificaron además que EGFR-AS1 promovía la expresión de EGFR al mejorar su estabilidad de ARNm, promoviendo así la proliferación y metástasis de células de cáncer renal. (Wang et al., 2019)

MATERIALES Y MÉTODOS

Taxonomía de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo con un grado de conocimiento que se desea adquirir de tipo diagnóstico.

Estudio descriptivo: Estos estudios describen la frecuencia y las características más importantes de un problema del área médica y de la salud. Los datos generados a través de este tipo de investigaciones son esenciales para la administración sanitaria, el investigador en epidemiología y el profesional clínico. Esta investigación es importante ya que es el mejor método de recolección de información que demuestra las relaciones y escribe la situación tal cual es, como es el caso de la descripción de la relación de inmunomarcación de EGFR con los factores pronósticos del carcinoma renal de células claras en casos diagnosticados en el Hospital General del Estado de Sonora.

Estudio observacional: Estos estudios corresponden a diseños de investigación cuyo objetivo es la observación y registro de acontecimientos sin intervenir en el curso natural de los mismos y estas observaciones se pueden realizar a lo largo del tiempo (longitudinal) de forma prospectiva o retrospectiva.

Estudio descriptivo transversal: Este tipo de estudio tiene como finalidad el estimar la magnitud y distribución de una enfermedad o condición de salud (variable dependiente) en un momento dado, además de hacer la medición de otras características en los individuos de la población como las variables epidemiológicas.

Estudio retrospectivo: En este tipo de estudio se indaga sobre hechos ocurridos en el pasado. En este se plantea la dirección en el tiempo del estudio, regresiva, en el tiempo desde que se inicia el estudio.

Población y periodo de estudio

El estudio se realizará en casos de pacientes adultos femeninos y masculinos del Estado de Sonora diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours” con carcinoma renal de tipo células claras realizándose muestreo por conveniencia o también conocido como muestreo no probabilístico en el periodo del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2021.

Muestreo estadístico

Se realizó un muestreo por conveniencia, es decir un muestreo no probabilístico, no aleatorio, donde se seleccionó el total de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma renal de células claras. La muestra se analizó considerando el total de los casos reportados y con los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (ver más adelante).

Debido a que se realizó un muestreo por conveniencia, no se puede estimar el impacto ni el soporte estadístico de la muestra. Sin embargo, algunos investigadores calculan el tamaño muestral de un muestreo no probabilístico infiriendo la posibilidad de que éste se comporte de manera probabilística y aleatoria. Para el presente protocolo se seguirán las recomendaciones propuestas por la técnica de DACO de la clona E30 para la interpretación de la inmunotinción de EGFR y se tomará como muestra a la población total de 54 pacientes comprendida en el periodo estipulado para realizar un estudio observacional y descriptivo previa selección de los casos que cumplan con los criterios de inclusión de esta investigación.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Casos de pacientes diagnosticados en el servicio de Patología del HGE Sonora con carcinoma renal de tipo células claras en productos de nefrectomías totales o parciales en el periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2021.
- Casos con laminillas y bloques de parafina en buen estado dentro del servicio de Patología.
- Casos que cuenten con una cantidad de tejido adecuada para la realización del anticuerpo EGFR de inmunohistoquímica.

Criterios de exclusión

- Casos de carcinoma renal de tipo células claras diagnosticados en material de revisión
- Casos de carcinoma renal de tipo células claras diagnosticados en biopsias con aguja gruesa (TRUCUT)
- Casos de nefrectomías diagnosticadas con otros tipos de carcinomas y que no pueden clasificarse histológicamente con OMS/ISUP

Criterios de eliminación

- Casos que al realizar el estudio de inmunohistoquímica el tejido se desprendió de la laminilla o no presentaba tejido tumoral valorable.

Recursos empleados

Recursos físicos

- Expediente electrónico de los pacientes
- Reportes histopatológicos
- Bloques de parafina de los casos seleccionados

- Laminillas de los casos seleccionados
- Computadora con Microsoft Excel para registro de datos
- Anticuerpo de inmunohistoquímica EGFR
- Microscopio de luz

Recursos humanos

- Personal médico adscrito al servicio de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.
- Personal de histotecnólogos del servicio de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.
- Personal del Departamento de Informática y Archivo del Hospital General del Estado de Sonora.
- Técnico de inmunohistoquímica del servicio de Patología del Hospital General del Estado de Sonora.

Recursos financieros

El material para análisis de datos, la realización de la tinción de inmunohistoquímica y manejo de información fueron proporcionados por la institución de atención médica de la Secretaria de Salud del Estado de Sonora; Hospital General del Estado.

Descripción metodológica

- 1.- Se recibieron las muestras de piezas patológicas correspondientes a nefrectomías parciales y nefrectomías totales asignándoles un número de control interno.
- 2.- Se entintan bordes quirúrgicos y se abre la pieza en cortes seriados de 1.0 cm, se deja fijándose 24 horas en formaldehído al 10%. Posteriormente se realizaron cortes

representativos de 2.0 cm por 1.0 cm de ancho y se metieron en cápsulas etiquetadas con el número de control interno asignado.

3.- Se procesaron los cortes en el histoquinete (modelo TP1020 marca Leica biosystems) para posteriormente infundir en parafina y realizar cortes de 0.4 micras, se montaron en laminillas, se tiñeron con hematoxilina y eosina para ser evaluados en microscopia de luz y así poder emitir un diagnóstico de carcinoma renal de células claras.

4.- Se realizó una búsqueda en los expedientes y carpetas de resultados de patología, buscando los casos de pacientes diagnosticados con carcinoma renal tipo células claras; anotando el número de quirúrgico de los casos seleccionados.

5.- Se realizó búsqueda de laminillas y bloques de parafina de los casos seleccionados

6.- Se seleccionó el área adecuada para la realización del estudio de inmunohistoquímica con su bloque de parafina correspondiente.

7.- Se recolectaron datos específicos de las variables, que puedan ser identificadas en la laminilla y encontradas en el reporte de patología, posteriormente se vaciaron los datos a una base en Microsoft Excel.

8.- Bloques de parafina seleccionados que cumplan con los criterios establecidos se les realizó tinción de inmunohistoquímica con el anticuerpo EGFR. (Ficha técnica de EGFR y procedimiento de tinción manual)

FICHA TÉCNICA DE EGFR

Monoclonal Mouse Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Clone E30, está indicado para su uso en inmunohistoquímica. El anticuerpo marca subtipos de

carcinomas humanos que expresan altos niveles de EGFR. La sobreexpresión de EGFR se ha relacionado con la progresión del cáncer. La interpretación de los resultados debe realizarla un patólogo calificado teniendo en cuenta el historial clínico del paciente y otras pruebas diagnósticas.

PROCEDIMIENTO DE TINCIÓN

Dilución: Monoclonal Mouse Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), número de catálogo M 7239, puede utilizarse en un intervalo de diluciones de 1:25 a 1:50 cuando se aplica a secciones de amígdala o de carcinoma planocelular incluidas en parafina fijadas en formol, utilizando 5 minutos de recuperación de epítipo proteolítica con proteinasa K, y 30 minutos de incubación a temperatura ambiente con el anticuerpo primario.

Las condiciones óptimas pueden variar en función de la muestra y del método de preparación, y deben ser determinadas por cada laboratorio individual. El control negativo es Dako Mouse IgG1, número de catálogo X 0931, diluido a la misma concentración de IgG murina que el anticuerpo primario. Se tendrá un control positivo externo correspondiente a mucosa de laringe.

9.- Se revisará en conjunto el residente y los médicos adscritos la tinción de inmunohistoquímica, reportándose como:

- Negativa: Tinción nula
- Positiva: Tinción de membrana citoplasmática positiva en al menos 1%.

Una célula neoplásica se cuenta como EGFR positiva si hay una tinción membranosa, independientemente de la intensidad de la tinción y si la membrana muestra positividad completa o parcial de EGFR.

- Positiva: Tinción nuclear positiva en al menos 1%.

Una célula neoplásica se cuenta como EGFR positiva si hay una tinción nuclear, independientemente de la intensidad de la tinción.

10.- Se realizará el análisis de resultados.

Categorización de variables

Para el siguiente estudio se seleccionaron diez variables estadísticas. **Tabla 1**

TABLA 1. DEFINICIÓN Y CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES ESTADÍSTICAS.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Número de años que ha vivido el individuo desde su nacimiento	Número de años vividos hasta el momento de ingreso al estudio	Años	CUANTITATIVA
SEXO	Género biológico del paciente	Géneros biológicos identificados al momento del estudio	1) Femenino 2) Masculino	CUALITATIVA
LADO DEL RINÓN AFECTADO	Lateralidad afectada por la tumoración	Lado de localización de la tumoración señalado en reporte histopatológico	1) Derecho 2) Izquierdo	CUALITATIVA
TAMAÑO TUMORAL	Número en centímetros	Tamaño del tumor medido en centímetros u registrado en el	Centímetros	CUANTITATIVA

	medido en la pieza quirúrgica	reporte histopatológico		
GRADIFICACIÓN HISTOLÓGICA OMS/ISUP	Clasificación basada en la visualización del nucléolo dependiendo del aumento en el microscopio de luz	Clasificación histológica utilizada para predecir agresividad del tumor	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	CUALITATIVA ORDINAL
TNM	Clasificación con respecto al tamaño del tumor, ganglios linfáticos afectados y metástasis	Clasificación que abarca tamaño tumoral, extensión fuera del riñón, afectación a la vena renal o vena cava	pT1 pT2 pT3 pT4	CUALITATIVA ORDINAL
TIPO DE CIRUGÍA	Tipo de procedimiento realizado en la pieza quirúrgica	Procedimiento realizado para extirpar la tumoración	1) Total 2) Parcial	CUALITATIVA DICOTÓMICA
AFECTACIÓN DEL BORDE QUIRÚRGICO VASCULAR (HILIO RENAL)	Invasión del tumor a la vena o arteria renal	Infiltración de la vena o arteria renal por la tumoración	1) Positivo 2) Negativo	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA
EGFR POSITIVO (MEMBRANA-CITOPLASMA)	Tinción en la membrana y citoplasma de las células tumorales	Tinción de EGFR sobreexpresada en la membrana citoplasmática de las células tumorales	1) Positivo 2) Negativo	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA
EGFR POSITIVO (NUCLEAR)	Tinción en núcleo de las células tumorales	Tinción de EGFR sobreexpresada en el núcleo de las células tumorales	1) Positivo 2) Negativo	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA

Realización del Análisis de Debilidades y Fortalezas

Previo a la elaboración del protocolo de investigación, se realizó un análisis FODA para identificar los puntos fuertes y débiles del proyecto. En el análisis se encontró que la realización del proyecto se ajusta a las necesidades y objetivos del investigador. Lo anterior indica que la cantidad de oportunidades y fortalezas del proyecto es superior a la cantidad de debilidades (Cuadro 2).

Cuadro 2. Matriz de fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas.

FORTALEZAS	OPORTUNIDADES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Acceso a material académico a través de bibliotecas y base de datos. ✓ Infraestructura funcional. ✓ Experiencia profesional académica. ✓ Experiencia profesional de médicos adscritos. ✓ Disposición laboral del cuerpo de trabajo. ✓ Acceso a anticuerpos de inmunohistoquímica necesarios ✓ Acceso a material como bloques de parafina, laminillas y reportes histopatológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Revisión de la nueva clasificación OMS/ISUP implementándose en los casos reclasificando a los mismos ✓ Posibilidad de encontrar relación entre el inmunomarcador y las variables estadísticas ✓ Posibilidad de publicación científica. ✓ Generación de nuevos datos científicos que tengan valor en el pronóstico de los casos de pacientes con carcinoma renal de células claras del HGE.
DEBILIDADES	AMENAZAS
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tiempo de análisis de la evidencia. ✓ Material inadecuado por tiempo de almacenamiento del mismo ✓ Material inadecuado por características de la tumoración 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ No se reconocieron amenazas de alto peso.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico con el programa estadístico IBM SPSS V 23, para determinar si existe relación entre variables categóricas con la prueba no paramétrica Chi cuadrada de Pearson.

Aspectos éticos

La clasificación del riesgo según lo estipulado en la ley general de salud en materia de investigación; artículo 17. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>

Clasifica al siguiente estudio como **Sin Riesgo**

No se necesita consentimiento informado

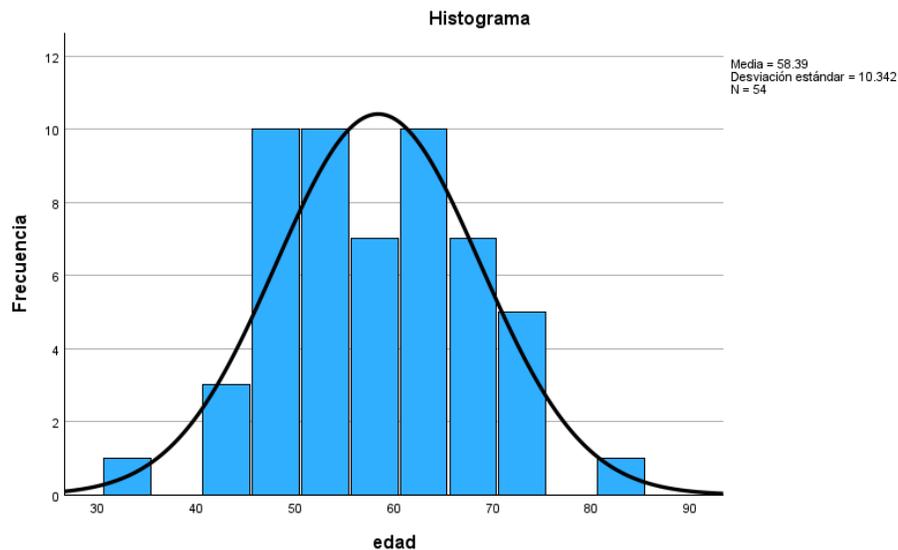
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

DIAGNÓSTICO TUMORAL, FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN POR EDAD Y TAMAÑO TUMORAL.

Se realizó una búsqueda en el registro de reportes de patología comenzando en enero 01 del año 2016 y finalizando el 31 de diciembre de 2021, de aquellos casos de nefrectomías con diagnósticos tumorales, encontrándose un total de 65 piezas quirúrgicas, de las cuales 58 de ellas estaban diagnosticadas como carcinoma renal de tipo células claras representando el 90.23%, tres de ellos como carcinoma cromóforo (4.61%), dos de ellos como carcinoma de conductos colectores (3.07%), un oncocitoma y un carcinoma renal papilar.

Se realizó estudio de inmunohistoquímica con el anticuerpo EGFR a 54 casos de carcinoma renal de células claras. De los 65 casos quirúrgicos reportados, 7 se excluyeron por corresponder a otro tipo histológico diferente a carcinoma de células claras y 2 casos al no encontrar los bloques de parafina con tejido viable para su estudio. Dos casos fueron eliminados porque al realizar el estudio de inmunohistoquímica se agotó el tejido tumoral.

Del total de los casos que se incluyeron en el estudio, la edad tuvo un rango que va desde 33 a 84 años de edad, obteniendo un promedio de 58.39, teniendo una desviación estándar de 10.34. La distribución por edades predomina en el rango de edad de entre los 40 y los 65 años con tendencia a presentarse en edad adulta media dejando los dos extremos de edades con una incidencia baja o nula, lo cual coincide con los datos obtenidos en estadística mundial de acuerdo a lo reportado por Bahadoram y colaboradores, en donde se menciona que dichas tumoraciones no se presentan en edades pediátricas y en edades avanzadas se han registrado muy pocos casos.



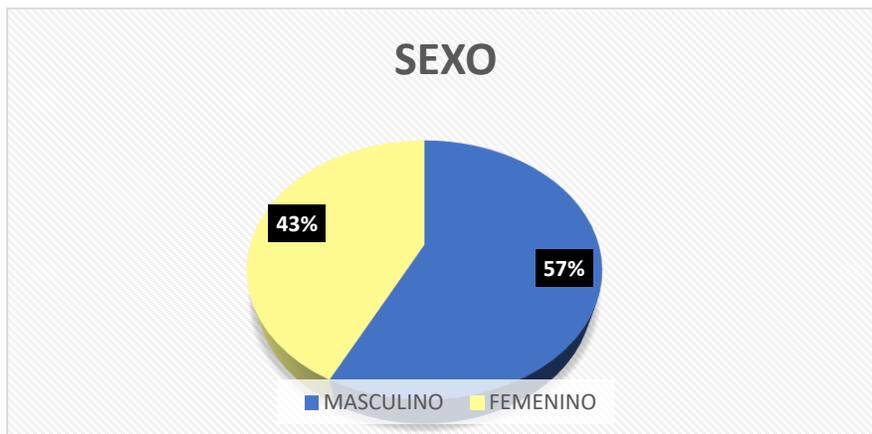
Gráfica 1. Frecuencia de edad en casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de tipo células claras del HGE de Sonora.

En el presente estudio se observó que el rango del tamaño tumoral va de 1.5 cm hasta 20.5 cm, obteniendo una media de 7.47 cm, lo cual es similar a lo reportado por Muroi y colaboradores, donde se menciona una media del tamaño tumoral de 6 cm. Así mismo dichos datos arrojaron una desviación estándar de 4.3340, lo cual nos dice que los datos generales obtenidos presentan una dispersión no mayor a 5, por lo que se encuentran en rangos muy parecidos a pesar de haber obtenido un tamaño tumoral mínimo muy bajo (1.5 cm) en contraste con un tamaño tumoral máximo muy alto (20.5 cm). **Tabla 2**

Tabla 11. 4 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .74

	TOTAL DE CASOS	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD DEL PACIENTE	54	33	84	58.39	10.342
TAMAÑO TUMORAL (CM)	54	1.50	20.50	7.4704	4.33440
TOTAL	54				

En este estudio se tuvieron más pacientes masculinos (31 casos) con un porcentaje del 57.4% del total de casos diagnosticados en contraste con una menor cifra de pacientes femeninas (23 casos) con un porcentaje que representa el 42.6% del total de casos, por lo que se tiene un ligero predominio en pacientes del sexo masculino en comparación con pacientes de sexo femenino 1.34:1. En datos publicados por GLOBOCAN y el National Cancer Institute (NIH), se han informado datos similares, mencionando que el diagnóstico de carcinoma renal de tipo células claras es más frecuente en pacientes del sexo masculino con una distribución Hombre-mujer 1.5:1. **Gráfica 2**



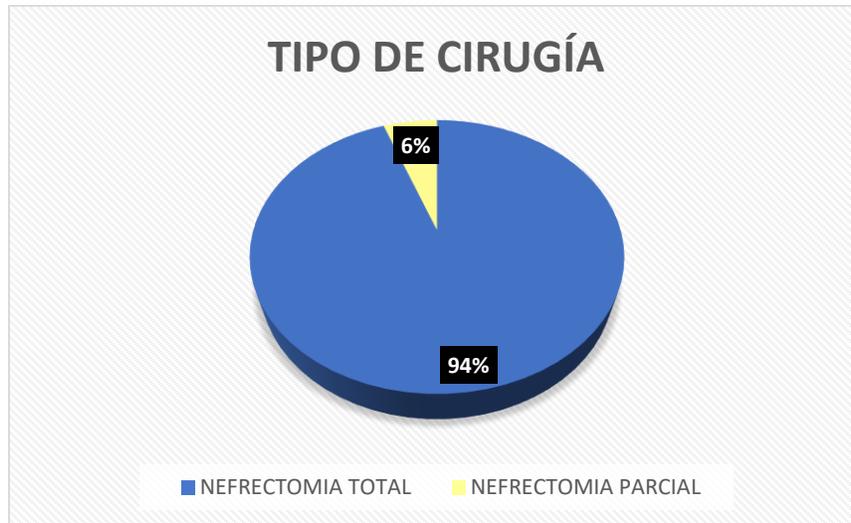
Gráfica 2. Porcentaje de acuerdo al sexo de casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de tipo células claras en el HGE de Sonora.

En el presente estudio podemos observar una ligera predominancia por el lado derecho, el cual representa 28 de los 54 casos totales con un porcentaje de 51.9% y el lado izquierdo se vio afectado en 26 de los casos con un porcentaje de 48.1%. El lado derecho mostró un ligero predominio en comparación con el izquierdo 1.07:1. Cabe mencionar que todos los tumores que se reportaron fueron masas unifocales y unilaterales. El lado afectado por el tumor no representa un dato significativo en la enfermedad ya que no se ha visto una predominancia por alguno de los lados afectados y no suele mencionarse comúnmente en estadísticas globales. **Tabla 3**

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de lado de afectación de casos de pacientes con carcinoma renal de tipo células claras del HGE de Sonora.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
DERECHO	28	51.9	51.9	51.9
IZQUIERDO	26	48.1	48.1	100.0
TOTAL	54	100.0	100.0	

En la siguiente tabla se muestra que del total de los casos incluidos en el presente estudio 51 correspondían a nefrectomías totales y solo 3 corresponden a nefrectomías parciales con un porcentaje para las primeras del 94.4% comparado con el 5.6% de nefrectomías parciales. Según Bahadoram y colaboradores, el tratamiento estándar es la nefrectomía total, en relación con el estadio en el que se encuentran las tumoraciones, que en dichos casos se tratan de tumores en estadio pT2 o mayor, la afectación del seno renal y la frecuencia con la que estos tumores se diseminan de forma linfovascular. Por este motivo es esperado que sea mayor la cantidad de este tipo de cirugías que las nefrectomías parciales.



Gráfica 3. Porcentaje del tipo de tratamiento quirúrgico en casos de pacientes con carcinoma renal de células claras del HGE de Sonora.

En este estudio, en cuanto a las nefrectomías totales, se reportó positividad en el hilio renal en 10 de los casos teniendo un porcentaje total del 18.5%, en comparación con los casos reportados como negativos que fueron 41, representando un porcentaje del 75.9%. En el caso de las nefrectomías parciales, no es posible valorar el hilio renal y en su caso se desconoce si este se encuentra afectado o no de manera microscópica. El involucro de la positividad de la vena renal se menciona como variable independiente del tamaño tumoral en el estadio pT3, por lo que no es mencionado comúnmente en datos estadísticos. **Tabla 4**

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de afectación del borde vascular (hilio) de nefrectomías totales de casos de pacientes diagnosticados con carcinoma renal de célula claras del HGE de Sonora.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
POSITIVO	10	18.5	18.5	18.5
NEGATIVO	41	75.9	75.9	75.9
SE DESCONOCE	3	5.6	5.6	100.0
TOTAL	54	100.0	100.0	

En los casos de pacientes analizados en este estudio se desconoce en su mayoría si se encontraba afectada o no la glándula suprarrenal por no encontrarse disponible para su observación macro y microscópica con una frecuencia de 37 casos (68.5%) en comparación con los casos en los que si se encontró glándula suprarrenal pero ninguna de ellas tuvo involucro de la misma por células tumorales, 17 casos (31.5%). La afectación de la glándula suprarrenal nos habla de la extensión del tumor por contigüidad más que de una metástasis a distancia; por lo anterior, dentro de la estadificación por parte de la American Joint Commission of Cancer (AJCC), no se considera parte de la M (metástasis) en la categorización TNM, pero si da un estadio T (tumor) mayor, dándole a este un estadio T4, adjudicándole un peor pronóstico al paciente.

POSITIVIDAD EGFR TINCIÓN MEMBRANA/CITOPLASMA

En este estudio se muestra como la tinción de citoplasma/membrana se presentó en todos los casos que se incluyeron representando así el 100% de los mismos. En el caso de la tinción para membrana/citoplasma, de acuerdo a Ahel y colaboradores, se indica que conforme va aumentando en grado de desdiferenciación, es decir grados 3 y 4 de OMS/ISUP, la tinción de tipo nuclear se va perdiendo y la tinción de membrana/citoplasma es la que predomina. En datos obtenidos por Muroi y colaboradores, dentro de los casos analizados (120 casos), el 92.5% de los mismos tuvieron positividad para tinción membrana/citoplasma lo que corresponde a 111 casos y solo 9 casos fueron negativos a dicha tinción. **Tabla 5.**

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de tinción membrana/citoplasma en casos con diagnóstico de carcinoma renal de tipo células claras del HGE de Sonora

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VÁLIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
POSITIVO	54	100.0	100.0	100.0
NEGATIVO	0	0	0	100.0
TOTAL	54	100.0	100.0	

Dado los resultados anteriores no es posible realizar una asociación con el grado tumoral OMS/ISUP así como la estadificación TNM ya que el total de los casos presentó positividad para el mismo independientemente de cualquiera de la clasificación en la que se encuentre el tumor, lo que nos indica que son variables totalmente independientes.

Muroni y colaboradores sugieren una escala del 1 al 3 para medir la intensidad de la tinción así mismo aplicaron porcentajes del 0 al 100% de las células que presentaban positividad para dicha tinción. Debido a que la forma de clasificar la positividad en el presente estudio se basó solamente en que el fragmento de tejido contara con positividad en más del 1% de las células tumorales independientemente de la intensidad, nuestros resultados pudieron haber sido sesgados por dicho método para interpretar el estudio de inmunohistoquímica. Por lo que sería adecuado en estudios posteriores, establecer una técnica más precisa de interpretación para la tinción de EGFR en carcinoma renal de tipo células claras.

POSITIVIDAD DE EGFR TINCIÓN NUCLEAR

De los 54 casos que se obtuvieron para este estudio, solo 5 de ellos, además de la tinción de membrana/citoplasma, también presentaron una positividad de tinción nuclear a EGFR en más del 1% del tejido estudiado lo que corresponde al 9.3%. El resto de casos mostraron negatividad para la tinción nuclear, representando el 90.7%. El EGFR con positividad en el

núcleo de las células tumorales en carcinoma renal de tipo células claras, no se ha estudiado a detalle, siendo pocos los trabajos que mencionan este sitio de marcaje. En el estudio de Ahel y colaboradores, se analizaron 57 casos con diagnóstico de carcinoma renal de tipo células claras, 11 de los cuales presentaron positividad para tinción nuclear de EGFR representando el 19.29%, lo cual muestra datos muy similares a los obtenidos en el presente estudio pues la mayoría de los casos fueron positivos a la marcación membrana/citoplasma y en menor proporción a la inmunomarcación del núcleo. **Gráfica 5. Imagen 1**

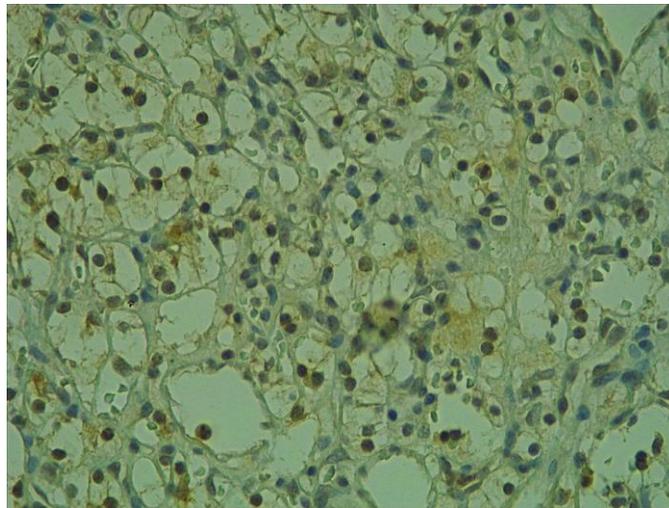
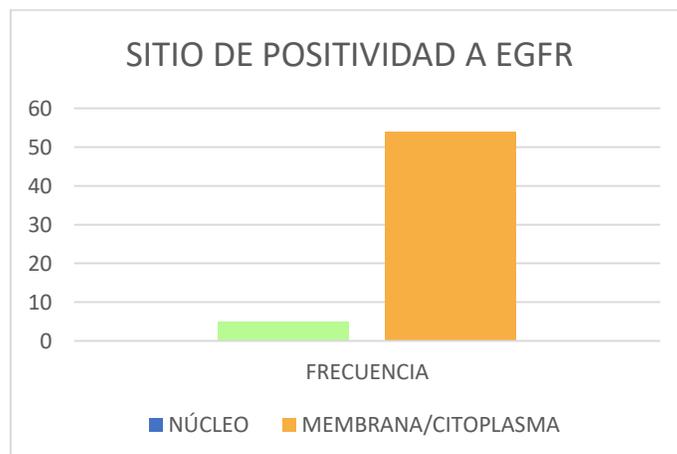


Imagen 1. Tinción EGFR nuclear en carcinoma renal de tipo células claras OMS/ISUP Grado 1. Inmunohistoquímica Aumento 40X.



Gráfica 5. Frecuencia de tinción de EGFR en núcleo y membrana/citoplasma en casos con diagnóstico de carcinoma renal de tipo células claras en el HGE de Sonora.

RELACIÓN DE TINCIÓN EGFR NUCLEAR Y MEMBRANA/CITOPLASMA CON ESTADIFICACIÓN TNM.

La positividad para tinción nuclear con EGFR dentro del presente estudio se encontró en cinco casos, cuatro presentaban un TNM bajo, dos con pT1a y dos con pT1b; así mismo se encontró que uno de los tumores con positividad nuclear pertenecía a la categoría pT3b, NX, M1, lo cual lo coloca en un nivel más agresivo de esta estadificación. Los hallazgos encontrados por Ahel y colaboradores, son similares a los de este estudio, que sugieren que los tumores con positividad nuclear a EGFR no tienen relación con los hallazgos que ellos denominan clínico-patológicos (sexo, edad y tamaño tumoral) ni con la estadificación TNM. El motivo de estos hallazgos puede ser debido al tamaño pequeño de la muestra que presentó positividad nuclear a EGFR. **Tabla 6**

Tabla 6. Tinción de EGFR nuclear en relación con estadificación TNM en casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de tipo células claras del HGE de Sonora.

	TNM											TOTAL
	pT1a	pT1b	pT2a	pT2b	pT3	pT3	pT3a	pT3a	pT3a	pT3b	pT4	
	Nx Mx	Nx Mx	Nx Mx	Nx Mx	Nx Mx	N0 Mx	Nx Mx	N1 Mx	Nx M1	Nx Mx	Nx Mx	
EGFR Nuclear												
POSITIVO	2	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	5
NEGATIVO	10	8	8	4	3	1	10	1	1	1	2	49
TOTAL	12	10	8	4	3	1	10	1	2	1	2	54

En el caso de la estadificación TNM, se decidió separar los casos tomando en cuenta solo el apartado pT, el cual incluye tamaño tumoral y extensión del mismo, sin tomar en cuenta el estatus de los ganglios linfáticos positivos o si se encontraba o no metástasis a distancia, lo anterior debido a que la cantidad de casos incluidos en el estudio con positividad ganglios y metástasis era poca. Con esta clasificación se observaron 4 casos positivos en la categoría pT1 y solo uno en la categoría pT3. **Tabla 7.** De los resultados anteriores se realizó prueba de chi cuadrada 3.807, encontrando que son variables independientes, lo que significa que no hay una asociación de EGFR nuclear como factor pronóstico en relación con la estadificación TNM. **Tabla 8.**

Tabla 7. Relación entre EGFR Tinción nuclear y tamaño tumoral (TNM) en casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal tipo células claras en el HGE de Sonora.

TNM					
EGFR Núcleo	pT1	pT2	pT3	pT4	TOTAL
POSITIVO	4	0	1	0	5
NEGATIVO	18	12	17	2	49
TOTAL	22	12	18	2	54

PRUEBAS DE CHI CUADRADA

Tabla 8. 5 casillas (62.5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .19

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi cuadrada de Pearson	3.807	3	.283
Razón de verosimilitud	4.731	3	.193

Asociación lineal por lineal	2.190	1	.139
N° de casos válidos	54		

La estadificación TNM de los 54 casos analizados fueron 12 casos con pT1a, 10 casos con pT1b, 8 casos con pT2a, 4 casos con pT2b, 4 casos con pT3, uno de ellos con ganglios encontrados pero negativos a metástasis tumoral, 13 casos diagnosticados con pT3a, uno de ellos con ganglios linfáticos regionales positivos a metástasis de carcinoma y dos de ellos con metástasis a distancia, 1 caso con diagnóstico pT3b y 2 casos con pT4. **Tabla 9**

Tabla 9. TNM en casos de pacientes diagnosticados con carcinoma renal tipo células claras en el HGE de Sonora.

TNM												
	pT1a	pT1b	pT2a	pT2b	pT3	pT3	pT3a	pT3a	pT3a	pT3b	pT4	TOTAL
	Nx	Nx	Nx	Nx	Nx	N0	Nx	N1	Nx	Nx	Nx	
	Mx	Mx	Mx	Mx	Mx	Mx	Mx	Mx	M1	Mx	Mx	
TOTAL	12	10	8	4	3	1	10	1	2	1	2	54

RELACIÓN DE TINCIÓN EGFR NUCLEAR Y MEMBRANA/CITOPLASMA CON CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA OMS/ISUP.

En este estudio se puede observar que de los casos con positividad en núcleo para EGFR (5 casos), dos se encuentran en un OMS/ISUP Grado 1, lo que se relaciona con las tablas anteriores en donde hubo positividad nuclear en cuatro tumores pT1, dos en la subcategoría pT1a y dos en pT2b, así mismo hay positividad nuclear en un tumor con categoría OMS/ISUP Grado 4, recordando que dentro del TNM éste último se encontraba como pT3. **Tabla 10.** La

tinción EGFR en núcleo y/o membrana/citoplasma en relación con la clasificación histológica OMS/ISUP, es la que se ha reportado con mayor frecuencia en estudios previos para hacer una correlación con el grado de diferenciación del mismo. Así como sugiere Lin y colaboradores, el hecho de que se tenga una tinción nuclear positiva en un tumor con grado OMS/ISUP alto así como una estadificación TNM alta solamente quiere decir que dado que el EGFR es un regulador de progresión tumoral, funciona como factor de transcripción el cual requiere de grandes actividades reguladoras y de alta actividad proliferativa, es por eso que el hecho de que se encuentre positivo en un tumor grado 4 solo nos habla de que no hay otra vía de señalización más predominante que esta misma.

Tabla 10. Relación entre EGFR tinción nuclear y clasificación histológica OMS/ISUP en casos de pacientes diagnosticados con carcinoma renal tipo células claras en el HGE de Sonora.

OMS/ISUP					
EGFR Núcleo	1	2	3	4	TOTAL
POSITIVO	2	2	0	1	5
NEGATIVO	6	26	9	8	49
TOTAL	8	28	9	9	54

Para los datos anteriores se utilizó la prueba estadística de Chi Cuadrada 3.464, en donde se demuestra que el grado histológico OMS/ISUP no tiene una correlación con la tinción nuclear y se tratan de variables independientes. **Tabla 11.**

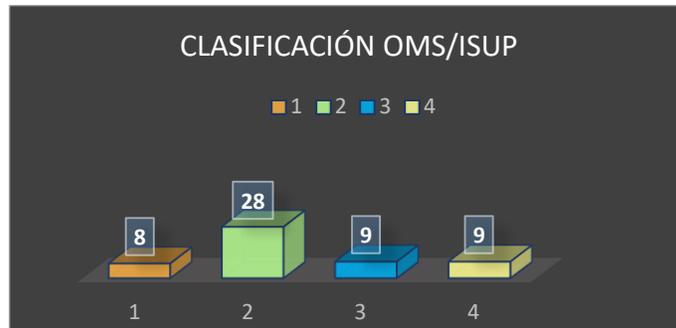
PRUEBAS DE CHI CUADRADA

Tabla 11. 4 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .74

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi cuadrada de Pearson	3.464	3	.326
Razón de verosimilitud	3.631	3	.304
Asociación lineal por lineal	.781	1	.377
N° de casos válidos	54		

En el presente estudio, podemos observar que dentro de los 54 casos incluidos, 8 fueron clasificados como OMS/ISUP Grado 1, 28 como Grado 2, 9 Grado 3 y 9 Grado 4, por lo que hay una predominancia en la clasificación Grado 2, la cual supone el 51.8% del total. En datos observados por Muroni y colaboradores, la expresión de EGFR en membrana/citoplasma se correlaciona con parámetros clínico-patológicos desfavorables. En nuestro estudio no se puede establecer una relación entre OMS/ISUP con la tinción membrana/citoplasma de EGFR dado que todos los casos fueron positivos **Gráfica 9.**

Imagen 2



Gráfica 9. Clasificación OMS/ISUP en casos de pacientes diagnosticados con carcinoma renal tipo células claras en el HGE de Sonora.

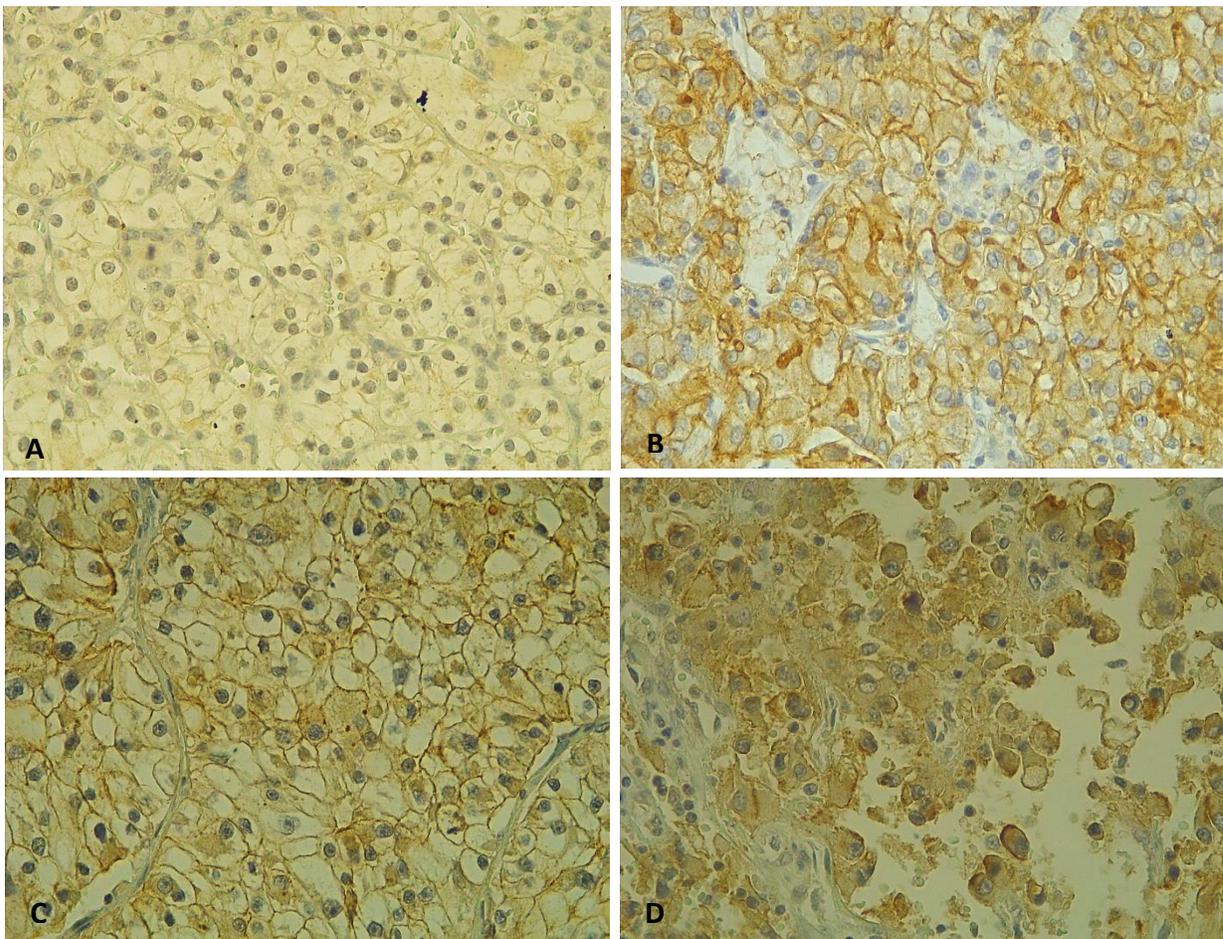


Imagen 2.- Tinción EGFR membrana/citoplasma de acuerdo a la clasificación OMS/ISUP. Grado 1 (A). Grado 2 (B). Grado 3 (C). Grado 4 (D). Inmunohistoquímica aumento 40X.

La alta tasa de positivos para tinción membrana/citoplasma puede ser explicada por el método poco objetivo utilizado en la actualidad para determinar la positividad en células tumorales en carcinoma renal de células claras, en el cual no se toma en cuenta la intensidad ni

porcentaje. Por lo que sugerimos que en estudios posteriores se utilice un método más estandarizado y que este estudio sea motivo para evaluar la posible respuesta a tratamiento anti-EGFR de esta población.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró tinción de EGFR membrana/citoplasma en el 100% de los casos estudiados en comparación con la tinción nuclear, en la cual solo se reportaron 5 casos positivos. Debido a la positividad del total de los casos a nivel membrana/citoplasma, no es posible determinar la relación que existe entre la estadificación TNM y grado histológico OMS/ISUP de los casos de pacientes con carcinoma renal de células claras de esta institución. Sin embargo, se demostró que los casos positivos para tinción nuclear de EGFR no tienen relación con las variables antes mencionadas, lo cual es similar a lo reportado en estudios previos.

LITERATURA CITADA

1. Ahel, J., Dordevic, G., Markić, D., Mozetič, V., Španjol, J., Grahovac, B., & Stifter, S. (2015). Nuclear EGFR characterize still controlled proliferation retained in better differentiated clear cell RCC. *Medical Hypotheses*.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.04.033>
2. *American Joint Committee on Cancer*. (s. f.). ACS. <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/>
3. Bahadoram, S., Davoodi, M. R., Hassanzadeh, M., & Mafakher, L. (2022). Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *Giornale italiano di nefrología; órgano ufficiale della Società italiana di nefrología*, 39(3).
4. Chenlong Chu, Caifeng Lu, Zhaohui Zhang, Chenhui Zhao, Meizhen Gu, Anqing Yang, Binbin Ma, Zhixiang Xin, Renjie Cui, Min Wu, Tao Huang & Wenlong Zhou. (2018). Correlation of VEGF and EGFR in peripheral blood with clinical stage and pathological grade of renal cell carcinoma and analysis of prognosis. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 23(4), 1097-1102.
5. Chu, C., Lu, C., Zhang, Z., Zhao, C., Gu, M., Yang, A., Ma, B., Xin, Z., Cui, R., Wu, M., Huang, T., & Zhou, W. (2018). Correlation of VEGF and EGFR in peripheral blood with clinical stage and pathological grade of renal cell carcinoma and analysis of prognosis. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 23(4), 1097-1102.
6. College of American Pathologists. (2023, 17 mayo). *Cancer Protocol Templates*.
<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

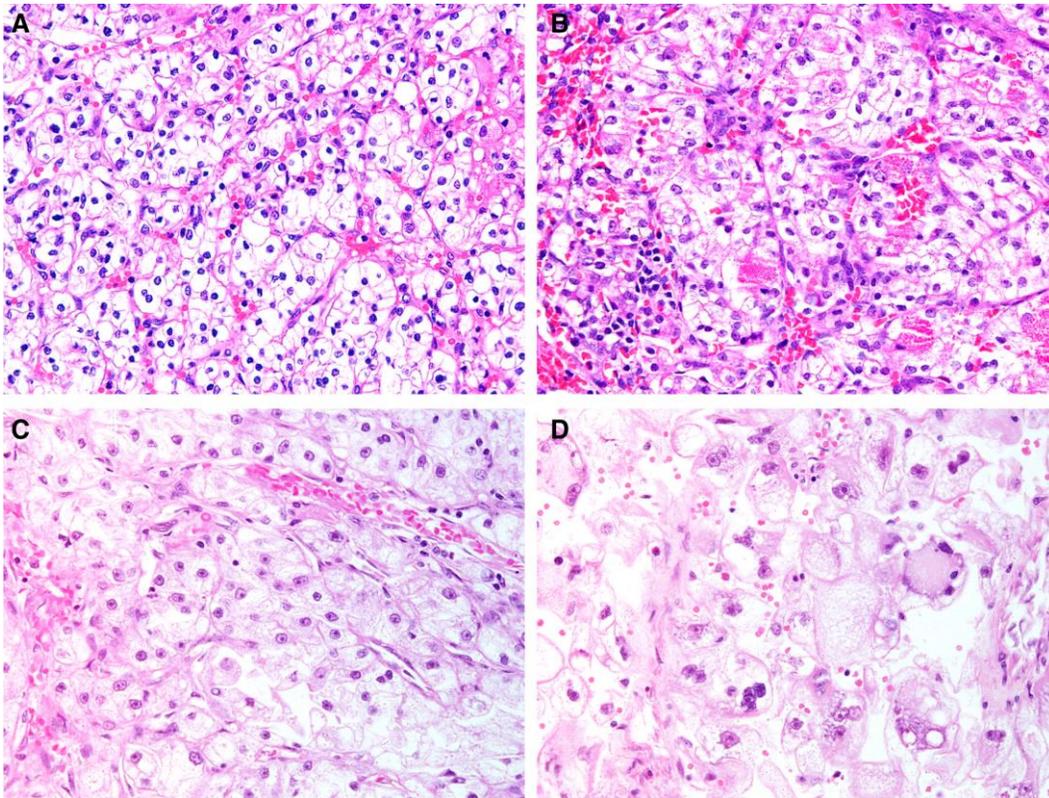
7. Delahunt, B., Eble, J. N., Egevad, L. & Samaratunga, H. (2018). Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology*, 74(1), 4-17. <https://doi.org/10.1111/his.13735>
8. Gan, C. L., Dudani, S. & Heng, D. Y. C. (2020). Prognostic and Predictive Factors in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *The Cancer Journal*, 26(5), 365-375. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000468>
9. GLOBOCAN., WHO, & International Agency for Research on Cancer. (2020). Mexico Source: Globocan 2020.
10. Goebell, P. J., Ivanyi, P., Bedke, J., Bergmann, L., Berthold, D., Boegemann, M., Busch, J., Doehn, C., Krege, S., Retz, M., Von Amsberg, G., Grimm, M., & Grünwald, V. (2020). Consensus paper: current state of first- and second-line therapy in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *Future Oncology*, 16(29), 2307-2328. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0403>
11. Gullick WJ. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. *Br Med Bull* 1991;47:87-98.
12. Jayaswamy, P. K., Vijaykrishnaraj, M., Patil, P., Alexander, L. M., Kellarai, A. & Shetty, P. (2023). Implicative role of epidermal growth factor receptor and its associated signaling partners in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 83, 101791. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101791>
13. Kobayashi, G., Sentani, K., Babasaki, T., Sekino, Y., Shigematsu, Y., Hayashi, T., Oue, N., Teishima, J., Matsubara, A., Sasaki, N. & Yasui, W. (2020). Claspin overexpression is associated with high-grade histology and poor prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer Science*, 111(3), 1020-1027. <https://doi.org/10.1111/cas.14299>

14. Levantini, E., Maroni, G., Del Re, M. & Tenen, D. G. (2022). EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers. *Seminars in Cancer Biology*, 85, 253-275. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.04.002>
15. Li, M., Cai, L., Wang, X., Yu, Y., Jian, W., Bao, G., Gao, Z., Guo, J., Zhang, J., Li, C. & Zhang, C. (2021). RHBDD1 promotes proliferation, migration, invasion and EMT in renal cell carcinoma via the EGFR/AKT signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 24(6). <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12466>
16. Li, W., Niehaus, A. G. & O'Neill, S. S. (2020). Immunohistochemistry Profile Predicts EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Surgical Pathology*, 28(5), 502-506. <https://doi.org/10.1177/1066896920909427>
17. Liu, B., Diaz Arguello, O. A., Chen, D., Chen, S., Saber, A. & Haisma, H. J. (2020). CRISPR-mediated ablation of overexpressed EGFR in combination with sunitinib significantly suppresses renal cell carcinoma proliferation. *PLOS ONE*, 15(5), e0232985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232985>
18. Makhov, P., Joshi, S., Ghatalia, P., Kutikov, A., Uzzo, R. G. & Kolenko, V. M. (2018). Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Molecular Cancer Therapeutics*, 17(7), 1355-1364. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-17-1299>
19. Matas-Nadal, C., Fernández-Armenteros, J. M., Vilardell, F., Casanova, J. M. & Aguayo Ortiz, R. S. (2020). Carcinoma ecrino: dos casos de una neoplasia inusual y revisión de la literatura. *Piel*, 35(3), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2019.08.009>
20. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19:6550- 65.

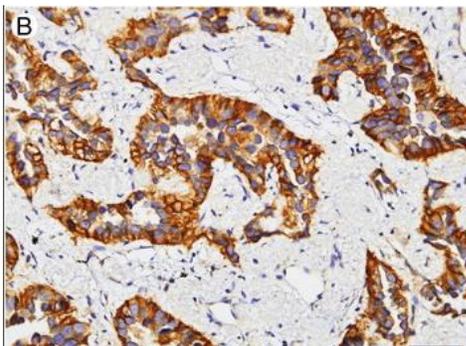
21. Muroi, M. R., Ribback, S., Sotgiu, G., Kroeger, N., Sadri, L., Angius, A., Cossu-Rocca, P. & De Miglio, M. R. (2021). Prognostic Impact of Membranous/Nuclear Epidermal Growth Factor Receptor Localization in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8747. <https://doi.org/10.3390/ijms22168747>
22. NIH., National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (2022) Cancer Statistics 2020. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer 2022.
23. Ohmori, T., Yamaoka, T., Ando, K., Kusumoto, S., Kishino, Y., Manabe, R. & Sagara, H. (2021). Molecular and Clinical Features of EGFR-TKI-Associated Lung Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 792. <https://doi.org/10.3390/ijms22020792>
24. Sabbah, D. A., Hajjo, R. & Sweidan, K. (2020). Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(10), 815-834. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200303123102>
25. Swami, U., Nussenzveig, R. H., Haaland, B. & Agarwal, N. (2019). Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Annals of Translational Medicine*, 7(S1), S18-S18. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.01.50>
26. Wang, A., Bao, Y., Wu, Z., Zhao, T., Wang, D., Shi, J., Liu, B., Sun, S., Yang, F., Wang, L. & Qu, L. (2019). Long noncoding RNA EGFR-AS1 promotes cell growth and metastasis via affecting HuR mediated mRNA stability of EGFR in renal cancer. *Cell Death & Disease*, 10(3). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1331-9>

27. Warren, A. Y. & Harrison, D. (2018). WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World Journal of Urology*, 36(12), 1913-1926. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2447-8>
28. Wu, Z., Bai, F., Fan, L., Pang, W., Han, R., Wang, J., Liu, Y., Yan, X., Duan, H., & Xing, L. (2015). Coexpression of receptor tyrosine kinase AXL and EGFR in human primary lung adenocarcinomas. *Human Pathology*, 46(12), 1935-1944. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.08.014>

ANEXOS



Anexo 1. Grados histológicos de la OMS/ISUP para el carcinoma de células renales de células claras con un aumento de $\times 400$. **A**, grado 1, **B**, grado 2, **C**, grado 3 y **D**, grado 4 que muestra pleomorfismo nuclear extremo y células gigantes atípicas. *Histopathology*, Volume: 74, Issue: 1, Pages: 4-17, First published: 18 December 2018, DOI: (10.1111/his.13735)



Anexo 2. B: Expresión de EGFR en adenocarcinoma primario de pulmón mediante análisis inmunohistoquímico (Wu et al., 2015)

Anexo 3. Estadificación del tumor primario del AJCC para el carcinoma de células renales 8va. Edición 2017.

TUMOR	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T1b	Tumor >4 pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T2	Tumor >7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T2a	Tumor >7 cm pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T2b	Tumor >10 cm, limitado al riñón
T3	El tumor se extiende hacia las venas principales o los tejidos perirrenales, pero no hacia la glándula suprarrenal ipsilateral ni más allá de la fascia de Gerota.
T3a	El tumor se extiende macroscópicamente hacia la vena renal o sus ramas segmentarias (que contienen músculo), o el tumor invade la grasa perirrenal y/o del seno renal, pero no más allá de la fascia de Gerota.
T3b	El tumor se extiende macroscópicamente hacia la vena cava por debajo del diafragma.
T3c	El tumor se extiende macroscópicamente hacia la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluye extensión contigua a la glándula suprarrenal ipsilateral)
GANGLIOS	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)
METÁSTASIS	
MX	No se puede determinar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis distante

ETAPA I	T1 N0 M0
ETAPA II	T2 N0 M0
ETAPA III	T1-T2 N1 M0, T3 N0-N1 M0
ETAPA IV	T4 Cualquier N M0, Cualquier T Cualquier N M1

(Swami et al., 2019)

Anexo 4. Sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Patología Urológica (OMS/ISUP) para el carcinoma de células claras y papilar de células renales.

Grado 1	Nucléolos de células tumorales ausentes o discretos y basófilos con un aumento de 400x
Grado 2	Nucléolos de células tumorales conspicuos y eosinofílicos con un aumento de 400x y visibles pero no prominentes con un aumento de 100x
Grado 3	Nucléolos de células tumorales conspicuos y eosinofílicos con un aumento de 100x
Grado 4	Tumores que muestran pleomorfismo nuclear extremo, células gigantes tumorales y/o la presencia de cualquier proporción de tumor que muestra desdiferenciación sarcomatoide y/o rabdoide

(Delahunt et al., 2018)