

112402



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNAM
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
IMSS
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
DEPARTAMENTO UROLOGIA ONCOQUIRURGICA

"CORRELACION DEL DESENLACE CLINICO DEL CANCER
RENAL, EN TUMORES 3.9 Y 7 CM COMO PUNTO DE
CORTE DE T1 EN LA CLASIFICACION DE TNM"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLOGICA
P R E S E N T A:
DR. HORACIO REYNA AMAYA

TUTOR:
DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ
DR. ALEJANDRO ROBERT URIBE

ASESOR:
DR. JOEL QUINTERO BECERRA



MÉXICO, D.F.

2004

m 316359



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**"CORRELACION DEL DESENLACE CLINICO EN EL CANCER
RENAL ENTRE TUMORES DE 3.9 Y 7 CM COMO PUNTO DE
CORTE EN T1 EN LA CLASIFICACION DE TNM"**

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA.
DEPARTAMENTO DE UROLOGIA ONCOQUIRURGICA.**

PRESENTA: DR. HORACIO REYNA AMAYA.

DOMICILIO DEL INVESTIGADOR:

Calle progreso No. 16. Sta. Cecilia Tepetlapa #16. México. DF. CP 16880.

Delegación Xochimilco. Tel. 55-48-13-52.

AUTORIDADES:

C. DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO.

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION.




C. DR. PEDRO LUNA PEREZ.

COORDINADOR DE LA RESIDENCIA EN CIRUGIA ONCOLOGICA.



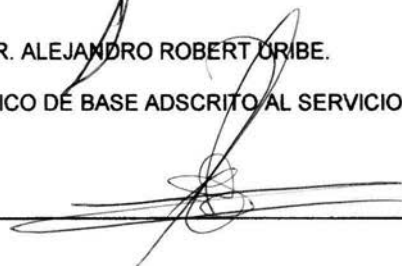
C. DR. NARCIZO HERNANDEZ TORIZ.

JEFE DEL SERVICIO UROLOGIA ONCOQUIRURGICA.



C. DR. ALEJANDRO ROBERT DRIBE.

MEDICO DE BASE ADSCRITO AL SERVICIO DE UROLOGIA ONCOQUIRURGICA.





CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

AGRADECIMIENTOS:

*A MIS PADRES POR TODA LA FORTALEZA Y EL APOYO BRINDADO DURANTE MI FORMACIÓN ACADEMICA, POR SU CARÍÑO Y AFECTO TAN LEAL CONMIGO.

*A MIS PROFESORES DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA, POR SU GRATITUD.

*A MIS HERMANOS POR TODO EL AMOR Y EL RESPETO CONMIGO.

*A TODOS LOS MEDICOS DE BASE DEL SERVICIO DE UROLOGIA ONCOQUIRURGICA, POR EL APOYO BRINDADO.

*AL C. DR. JOEL QUINTERO BECERRA, POR SU APOYO Y GRAN AMIGO.

*A MIS MEJORES AMIGOS DE LA RESIDENCIA DE ONCOLOGIA QUIRURGICA: DR. GERMAN MAYTORENA CORDOVA, DR EFRAIN BUSTOS CHOLICO, DR JOSE SEBASTIAN VILLALON. GRACIAS POR SU AMISTAD.

INDICE:

TITULO	PAGINA.
1.-ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	1
2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
3.-OBJETIVO.....	16
4.-HIPOTESIS.....	17
Hipótesis Comparativa.....	17
5.-PROGRAMA DE TRABAJO.....	18
Diseño del estudio.....	18
Universo de trabajo.....	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
Criterios de eliminación.....	18
Ubicación de espacio temporal.....	19
Tamaño de la muestra.....	19
6.-PROCEDIMIENTOS.....	20
7.-CONSIDERACIONES ETICAS.....	21
8.-RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	22
Recursos humanos.....	22
Recursos materiales.....	22
Recursos financieros.....	22
9.-HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	23
10.-RESULTADOS.....	24
11.-DISTRIBUCION POR E'AD.....	26
12.-DISTRIBUCION POR EXO.....	27

13.-DISTRIBUCION LADO DEL TUMOR.....	28
14.-DISTRIBUCION POR TIPO DE NEFRECTOMIA.....	29
15.-DISTRIBUCION POR TAMAÑO DEL TUMOR.....	30
16.-DISTRIBUCION POR GRADO DE FUHRMAN.....	31
17.-RESULTADO DE LINFA PELVICA.....	32
18.- ACTIVIDAD TUMORAL DURANTE SEGUIMIENTO.....	33
19.-SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD.....	34
20.-CONCLUSION GENERAL.....	35
21.-BIBLIOGRAFIA.....	36

I.-ANTECEDENTES CIENTIFICOS.-

Cada año en los Estados Unidos se producen aproximadamente 29,000 casos de cancer en riñón y del tracto urinario superior, que dan como resultado más de 11,700 muertes. Estos tumores constituyen aproximadamente el 3% de los cánceres en adultos y se producen en una relación hombre/mujer de aproximadamente 1,5: 1. Ellos son más comunes entre los residentes urbanos que rurales. Aunque la mayoría de los casos de carcinoma renal se producen en personas con una edad de 50 a 70 años, la enfermedad ha sido observada también en niños de 6 años. Entre 1973 y 1988, se produjo un aumento modesto en la incidencia del carcinoma renal, aproximadamente de un 2% por año. (1).

El carcinoma renal fue descrito por primera vez por Koing en 1826. En 1855 llegó la conclusión de que el epitelio tubular renal era el tejido más probable de origen de cáncer, una observación que fue confirmada por Waldeyer en 1867. En 1883, Grawitz, teniendo en cuenta que el contenido graso de las células cancerosas era similar al de las células adrenales, llegó a la conclusión de que los tumores se producían como consecuencia de restos adrenales dentro del riñón e introdujo el término stroma lipomatodesaberrata renis para estos tumores de célula clara. El término de tumores hipernefroides fue introducido en 1984 por Birch-Hirschfeld. Desde entonces, el término conceptualmente incorrecto hipernefroma ha sido frecuentemente aplicado a los tumores renales.

El carcinoma renal se produce tanto en forma esporádica como hereditaria. Existen tres formas de carcinoma renal hereditario, el carcinoma renal de célula clara hereditario, es una afección rara que es heredada de forma autosómica dominante, en el que los pacientes desarrollan la variante del carcinoma renal de célula clara. Una forma recientemente descrita de carcinoma renal hereditario es el carcinoma renal papailar hereditario. Existe una mayor incidencia del carcinoma renal en la enfermedad de Von

Hippel Lindau, hasta el 35% de los pacientes con este síndrome desarrollarán carcinoma renal. En los síndromes hereditarios, el cáncer de riñón es amenudo bilateral, y tiende a producirse en el grupo de edad más joven. Asimismo, se ha observado un aumento de la incidencia del carcinoma renal en pacientes con riñón poliquístico autosómico dominante y esclerosis tuberosa.

Se han estudiado varios factores ambientales, hormonales, celulares y genéticos como posibles factores causales en el desarrollo de carcinoma renal se ha encontrado que fumar cigarrillos es un factor de riesgo específico. Se ha observado una respuesta significativa a la dosis en ambos sexos por el consumo de cigarrillos por el paquete y año. Se estima que el 30% de los carcinoma renales en hombre y el 24% en mujeres pueden ser debidos directamente a fumar. La obesidad está asociada a un riesgo mayor de desarrollo de carcinoma renal, particularmente en mujeres. El abuso de analgésicos, que se sabe que está asociado con el cáncer de pelvis renal, está también asociado con una mayor incidencia del cáncer del riñón. El riesgo mayor de desarrollo del carcinoma renal se observa principalmente en pacientes con un abuso de analgésicos que contienen fenacetina y desarrollan una nefropatía analgésica. (2).

Los factores ambientales y ocupación han sido también asociados con el desarrollo de cáncer de riñón. Existe una mayor incidencia de carcinoma renal entre los curtidores de piel, los trabajadores del calzado y los expuestos al asbesto. La exposición al cadmio está asociada con un aumento en la incidencia del cáncer de riñón, particularmente en hombres que fuman. La exposición entre la exposición a gasolina y el cáncer de riñón se ha observado en estudios animales, aunque se sabe que existe una mayor incidencia del cáncer renal con la exposición al petróleo, el alquitrán y los productos derivados de él, los estudios de trabajadores en refinerías de petróleo no identifican una relación definitiva entre la exposición a la gasolina y el cáncer renal. Puede haber un riesgo mayor de

cáncer de riñón entre trabajadores más mayores, o en aquellos expuestos a la gasolina durante períodos prolongados de tiempo.

Existe una mayor incidencia de carcinoma renal en pacientes con una enfermedad renal en la fase final que desarrollan una enfermedad quística adquirida del riñón. La enfermedad quística adquirida es un fenómeno en el que los pacientes con una diálisis de larga duración por insuficiencia renal, desarrollan quistes en sus riñones. El carcinoma renal ha sido encontrado en asociación con la hiperplasia papilar observada en el quiste del epitelio de estos riñones. El riesgo de desarrollar cáncer de riñón ha sido estimado que es 30 veces mayor en pacientes de diálisis con cambios quísticos en su riñón que en la población en general. Se ha estimado que del 35% al 47% de los pacientes con una diálisis de larga duración pueden desarrollar una enfermedad quística.

En muchos pacientes con carcinoma de célula renal, existe la evidencia de factores producidos por el tumor que tiene efectos sistémicos. Asimismo, se ha conocido la asociación que existe entre la pirexia, caquexia, el funcionamiento anormal del riñón, el aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, la hipercalcemia, la policitemia, la neuromiopatía y la amiloidosis con el carcinoma de célula renal. (3).

La hipercalcemia tumoral de los procesos malignos, frecuentemente observada en pacientes con carcinoma de célula renal avanzado, se piensa que está causada por un factor de reabsorción del hueso producido por el tumor sistemáticamente activo. Varios investigadores han demostrado que el cáncer de riñón produce un factor con una bioactividad parecida a la de la hormona paratiroidea (PTH). Una proteína relacionada con la PTH que ha sido implicada en la hipercalcemia maligna ha sido clonada a partir de una línea celular del cáncer de pulmón humano y está expresada en células de mamíferos.

Al igual que el cáncer de mama, el cáncer de colon y el retinoblastoma, el cáncer renal se produce tanto en forma esporádica (no hereditaria) como en forma hereditaria. Existen tres formas de carcinoma renal hereditario: la enfermedad de VHL, la HPRC y el

carcinoma renal hereditario (HRC). La enfermedad VHL, que se prevé que ocurra en uno de cada 36.000 nacimientos, es un síndrome canceroso familiar en el que los individuos afectados tienen una predisposición a desarrollar tumores en varios órganos, incluyendo los riñones, el cerebro, la espina dorsal, los ojos, las glándula adrenales, el páncreas, el oído interno y el epidídimo. Entre los pacientes VHL, el 40% desarrollan tumores múltiples y bilaterales o quistes en los riñones. Durante varios años se pensó que el carcinoma renal se originaba en los residuos adrenales, dentro del riñón; los análisis inmunohistológicos y ultraestructurales han demostrado ahora que el epitelio tubular renal proximal es el verdadero tejido de origen. Los tumores renales tienden a ser esféricos, pero puede variar ampliamente el tamaño. El diámetro medio es aproximadamente de 7 cm, sin embargo, los tumores renales pueden a menudo crecer hasta llenar por completo el retroperitoneo. Anteriormente las lesiones renales con una diámetro de 2 cm o menor, fueron consideradas adenomas renales, mientras que las lesiones con 2 cm o más de diámetro fueron consideradas carcinomas: la distinción entre tumores malignos y benignos, no se ha hecho durante mucho tiempo sobre la base del tamaño, sino basándose en clásicos criterios histológicos. Aunque el carcinoma renal puede aparecer en la corteza renal, esto puede originarse en el interior del riñón. A menudo existe una pseudocápsula formada alrededor del tumor por compresión de tejido circundante. La hemorragia y la necrosis pueden estar presentes, y se encuentran frecuentemente grandes áreas de esclerosis y fibrosis dentro del tumor. La calcificación y los quistes llenos de líquido solos o múltiples pueden ser vistos dentro del tumor. El carcinoma renal esporádico aparece en cualquier riñón con igual frecuencia, a menudo es solitario y unilateral. (4).

El carcinoma renal puede producirse en tipos celulares diferentes: la variante de célula clara, la de célula granular y la variante fusiforme o sarcomatoide. Los carcinomas de célula clara contienen células teñidas ligeramente con un citoplasma vacuolado que

contiene sustancias parecidas al colesterol, lípidos neutros, fosfolípidos y glicógeno. Los carcinomas de célula granular contienen células que tienen una base con apariencia de vidrio, un citoplasma eosinofílico teñido de mitocondria abundante, el núcleo de las células granulares está coloreado de forma más oscura que el núcleo de las células claras. En el carcinoma renal sarcomatoide existen células fusiformes que pueden semejarse a los fibroblastos, rhabdomioblastos, lipoblastos o células mesenquimales pleomórficas. pocos tumores son puramente del tipo de célula clara o granular, la mayoría son mezclas de células claras y granulares. Dependiendo de la serie, del 1 al 6% de los carcinoma renales son de la variable sarcomatoide. (5).

Algunos estudios indican que existe un pronóstico ligeramente mejor con la variante de célula clara que con los carcinoma granulares o renales mixtos.

El carcinoma renal puede permanecer clínicamente oculto en la mayoría de su curso. La presentación clásica de dolor, hematuria, y masa en el costado se produce en solamente 19% de los pacientes y a menudo es indicativa de enfermedad avanzada. Un tumor en el riñón, puede progresar sin ser notado hasta adquirir gran tamaño en el retroperitoneo, hasta que aparece la metástasis. Aproximadamente el 30% de los pacientes con carcinoma renal presenta una enfermedad metastásica, el 25%, con carcinoma renal localmente avanzado, y el 45%, con la enfermedad localizada. Un 75% de los pacientes con carcinoma renal metastásico tiene metástasis en el pulmón, el 36%, en los tejidos blandos, el 20% al hueso, el 18% al hígado, el 8% a ubicaciones cutáneas y el 8% al sistema nervioso central. (6).

Un número considerable de pacientes con carcinoma renal desarrolla síntomas sistémicos de esta enfermedad. La anemia hipocrómica, debida a hematuria o hemólisis ha sido observada en el 29 al 88% de los pacientes con carcinoma renal. La pirexia se observa en el 20%, la caquexia, la fatiga y la pérdida de peso en el 33%. La amiloidosis secundaria se observa en el 3 al 5%. La disfunción hepática no metastásica, inicialmente descrita por

Stauffer en 1961 es un síndrome reversible asociado con carcinoma renal, que tiende a producirse en asociación con fiebre, fatiga y pérdida de peso que se resuelve cuando el tumor primario es extirpado. La disfunción hepática no metastásica, que es usualmente asociada con un mal pronóstico a largo plazo, se produce hasta en el 7% de los pacientes con carcinoma renal. El funcionamiento hepático anormal es observado hasta en el 40% de los pacientes.

De los pacientes con cáncer de riñón, del 1% al 5% tienen policitemia. Los niveles de renina están a menudo elevados en los pacientes con carcinoma renal, pero tienden a volver a un nivel normal después de que el riñón es extirpado. Que el mismo tumor produzca renina o induzca la producción de renina mediante la compresión del tejido adyacente no está claro. Los estudios inmunocitoquímicos indican que el carcinoma renal puede producir renina, que sin embargo, puede ser biológicamente inactiva. (7).

A menudo es difícil determinar si la masa de una lesión renal ocupante de espacio es benigna o maligna. En una serie de 940 lesiones asintomáticas con una masa que ocupa el espacio renal dada a conocer por Lang, 515 (55%) fueron quistes renales benignos y sólo 52 (5.5%), fueron neoplasias malignas. Se utilizaron varias modalidades de diagnóstico para evaluar y determinar el estadio de las lesiones con masa renal, incluyendo la urografía excretora, CT, arteriografía, venografía, ultrasonido y la formación de imágenes por resonancia magnética. La urografía excretora se usa generalmente en la evaluación inicial de las lesiones de la masa renal, pero debido a que ni es sensible, ni es específica en el carcinoma de célula renal, un tumor de pequeño o medio tamaño puede estar presente cuando el urograma excretor aparezca normal. La urografía excretora proporciona una información importante sobre la localización y funcionamiento del riñón contralateral, y es particularmente útil cuando se está considerando la cirugía. (8).

El examen por ultrasonido proporciona una información excelente sobre el estadio tumoral y el diagnóstico y puede proporcionar un detalle anatómico preciso de la extensión

extrarrenal del tumor, la afectación adrenal, la afectación de los ganglios linfáticos y la infiltración de las vísceras adyacentes. Esta también puede ayudar en la detección y delimitación de la afección de la vena renal o la vena cava inferior. El examen por ultrasonido es frecuentemente utilizado en la evaluación de las lesiones quísticas renales que son detectadas en la urografía excretora o CT. Si una lesión quística de la masa renal aparece como potencialmente maligna en la urografía excretora, ultrasonido o CT puede ser efectuada una evaluación posterior mediante una punción percutánea del quiste guiada por ultrasonido o CT. Este procedimiento tiene dos componentes: la evaluación del líquido del quiste y el examen radiográfico del interior del quiste. El líquido del quiste aspirado es evaluado teniendo en cuenta el color, la turbidez y la presencia de sangre, así como se miden las grasas, las proteínas, la DHL y el contenido de glucosa, si el quiste es benigno, existe generalmente un líquido de color parecido a la paja, cuyo contenido es bajo en grasa, proteína y DHL. La combinación de ultrasonido y punción en el quiste permite al médico hacer el diagnóstico correcto en un porcentaje muy alto de lesiones sospechosas de la masa renal. (9).

La arteriografía renal, ha sido históricamente una parte normal de la evaluación de pacientes con una masa renal sospechosa. Es un carcinoma renal, el arteriograma a menudo muestra neovascularidad, fistulas arteriovenosas, concentración del medio de contraste, y la acentuación de los vasos capsulares. El arteriograma renal es particularmente útil en la evaluación de una pequeña lesión de la masa renal indeterminada y como ayuda para el cirujano en la definición de la vasculatura durante la extirpación quirúrgica de un gran tumor. Aunque la arteriografía renal puede ser efectuada con un riesgo mínimo, los falsos aneurismas, embolia arterial, hemorragia y la disminución en la función renal se ha conocido como efecto secundario a la inyección de un agente de contraste. La arteriografía de sustracción digital puede definir la vasculatura del tumor sin la morbilidad asociada con la arteriografía normal y muestra adecuadamente la anatomía

renal principal en más del 80% de los casos. La combinación de CT y la angiografía de sustracción digital produce un detalle satisfactorio tanto desde el punto de vista del diagnóstico como del anatómico en la mayoría de los casos de carcinoma renal.

El CT es una técnica útil de formación de imágenes en el carcinoma renal. En un estudio en los que los resultados de CT fueron relacionados con los descubrimientos patológicos en 111 pacientes, la extensión perirrenal fue correctamente identificada en el 79% de los casos. La venocavografía inferior se efectúa cuando existe un gran tumor renal o cuando no se tiene la certeza sobre la afectación del tumor a la vena cava. El ultrasonido, CT y MRI pueden proporcionar información sobre la afectación del tumor a la vena cava.

El sistema para determinar el estadio tumoral actualmente utilizado por la mayoría de los médicos en los Estados Unidos es la modificación de Robson del sistema de Flocks y Kadesky. En la clasificación de Robson, la fase I del carcinoma renal está confinada al riñón. La fase II del carcinoma se extiende a través de la cápsula renal, pero está confinado a la fascia de Gerota, y la fase III del carcinoma afecta a la vena renal o vena cava inferior (IIIA) o a los ganglios linfáticos hiliares locales (IIIB). En la fase IV del carcinoma renal, el tumor se ha extendido a ubicaciones locales, a los órganos adyacentes (distintos de la glándula adrenal) o a lugares distantes. El sistema de determinación del estadio tumoral de Robson no es complicado y es ampliamente utilizado. Una desventaja de este sistema es que combina las fases que pueden tener pronósticos diferentes en la supervivencia. En este sistema de clasificación, la afectación caual de la vena renal inferior (IIIA) está en la misma fase que la metástasis local del ganglio linfático (IIIB). Aunque los pacientes con un carcinoma renal en la fase IIIB tienen unos índices de supervivencia bastante reducidos, el pronóstico de los pacientes con carcinoma renal en la fase IIIA no es marcadamente diferente del de los pacientes con carcinoma renal en las fases I o II. (10) Los pacientes que tienen una enfermedad que afecta a la vena cava inferior a menudo tienen un tumor localmente avanzado o

micrometastásico. Sin embargo, los pacientes en los que se encuentra que no tienen evidencia de una enfermedad metastásica y que sufren una excisión quirúrgica completa pueden esperar una supervivencia razonable de 5 años.

La clasificación tumoral, de los nódulos, y de la metástasis (TNM) demuestra ser un método más seguro para la clasificación de la extensión de la afectación del tumor. En la clasificación TNM, T1 indica un tumor pequeño confinado al riñón, T2 indica un gran tumor que deforma el riñón o el sistema de recogida pero que está todavía confinado al riñón, T3 indica un tumor con extensión perinéfrica o hilar, y T4 indica un tumor que se ha extendido a los órganos vecinos. N+ indica afectación nodal local, y en M+ que existe metástasis. Los índices de supervivencia a los 5 años dados a conocer inicialmente por Robson y cols. En 1969 fueron del 66% para un carcinoma renal de fase I, 64% en la fase II, 42% para la fase III y de sólo un 11% para la fase IV. Estas estadísticas de supervivencia continúan siendo esencialmente las mismas durante varios años. Sin embargo, desde entonces se ha apuntado que aunque la afectación de la vena renal no tiene un efecto marcadamente negativo en el pronóstico, el índice de supervivencia a los 5 años con carcinoma renal en la fase IIIB es sólo del 18%. En los estudios en los que se ha informado de una mejor supervivencia en los pacientes con un tumor confinado al riñón se observó aproximadamente un 95% de supervivencia a los 5 años para un carcinoma renal T1, y de un 92% de supervivencia a los 5 años para la fase T2. En pacientes con tumores No, MO, los estudios no han detectado un aumento significativo en la supervivencia en relación con la fase T de la enfermedad. El índice de supervivencia a los 5 años en pacientes con carcinoma renal metastásico continúa siendo bajo, desde un 0 a un 20%. Con el aumento del uso de la CT y la ultrasonografía, la tasa de carcinomas del riñón encontrados casualmente ha aumentado. El pronóstico para los pacientes cuyo tumor fue diagnosticado casualmente, es más favorable que el de aquellos que se

presentan con síntomas, debido a que el primer grupo se compone de pacientes con tumores más pequeños que generalmente tienden a estar confinados al riñón.

Los pacientes con carcinoma renal metastásico que se presentan con hipercalcemia humoral a consecuencia del tumor tienen un mal pronóstico. Fahn y cols informaron de una supervivencia media de los pacientes con la fase IV de cáncer de riñón de menos de 50 días. (11).

La cirugía es la única terapia eficaz conocida para el carcinoma renal localizado. La primera nefrectomía fue efectuada por Eratus B. Walcott en Milwaukee el 4 de junio de 1961 en un hombre de 58 años con un tumor renal que murió 15 días después de la operación. Existen varios métodos quirúrgicos diferentes para extirpar el cáncer de riñón. Los métodos más comunes son el acceso transperitoneal anterior, el acceso lateral y el acceso toracoabdominal: la elección del método quirúrgico depende de la localización y tamaño del tumor en el cuerpo del paciente. El tipo de incisión es elegido con el fin de asegurarse de que el tumor puede ser extirpado con seguridad.(12) Una incisión en el costado, con o sin eliminación de una parte de la décima o undécima costillas se utiliza a menudo en tumores pequeños sin afectación menor, la incisión subcostal transabdominal puede ser utilizada cuando existe un gran tumor en la cara media o inferior del riñón, o cuando se anticipa la existencia de una afectación vascular y el acceso a las venas más importantes es esencial. A menudo es necesaria una incisión toracoabdominal, cuando existe un gran tumor con un polo medio o superior: en la incisión toracoabdominal se elimina una costilla, se abre la cavidad torácica y se hace una incisión en el diafragma. Entonces se hace una incisión hacia abajo transabdominalmente para permitir la máxima exposición de la parte superior de la región abdominal y de los grandes vasos. (13)

El tratamiento de pacientes con un carcinoma renal bilateral o un carcinoma renal en monorrenos es difícil: los pacientes con un solo riñón pueden ser tratados mediante nefrectomía parcial o nefrectomía seguida por diálisis o trasplante: se ha informado de

una supervivencia a los 5 años del 60% en pacientes con carcinoma renal bilateral o tumor en un solo riñón tratados con nefrectomía parcial. Algunos cirujanos defienden la enucleación quirúrgica de un tumor en un paciente con un solo riñón. En una serie, los pacientes con carcinoma renal bilateral o con un tumor en un solo riñón tratados con enucleación tuvieron un 90% de supervivencia a los 3 años. Todos los pacientes tuvieron un excelente funcionamiento renal: ninguno necesitó diálisis. (14)

Los índices de curación en los pacientes con un carcinoma renal con una fase patológica alta (N+,M+) tratados con nefrectomía son sólo aceptables y han mejorado poco en las últimas dos décadas. Debido a que los pacientes con carcinoma renal pueden tener tratamientos variables y prolongados, sin embargo, la ventaja en la supervivencia de cualquier terapia adyuvante respecto a la nefrectomía radical más la disección radical del ganglio linfático proporcione una mejora sobre la curación respecto a la nefrectomía sola. Dos ensayos aleatorizados no encontraron ningún beneficio en la irradiación postoperatoria. Sin embargo, cualquier beneficio de la radioterapia en los dos últimos estudios está probablemente comprometida por la técnica de radiación o la dosis de radiación. La presente información indica que los pacientes con tumores con una fase patológica T1 o T2 sin metástasis al ganglio linfático no son buenos candidatos para la terapia adyuvante debido a que es probable que tenga un índice de supervivencia del 80% o mayor a los 5 y a los 10 años después de una nefrectomía radical. (15) Los candidatos para una posible radioterapia postoperatoria incluyen aquellos con una evidencia patológica de invasión profunda de la fascia de Gerota, los órganos adyacentes o los ganglios linfáticos regionales, y que no tienen una enfermedad metastásica conocida. (16) Tales pacientes tienen una mayor probabilidad de reaccionar mejor con fracciones diarias de 180 a 200 cGy con haces de 10 a 25MV de los aceleradores lineales a los campos que incluyen la fosa renal y donde está situado el tumor, así como los ganglios linfáticos paraaórticos y paracavos, , con una dosis total de 4,500 cGy durante 5

semanas. Los campos usuales paralelos, opuestos por delante e isocéntricos por detrás son formados secundariamente con bloques en ángulo individuales. En tumores situados a la derecha, a menudo existe la necesidad de una reducción de campo a un nivel de 3,600 a 4,600 cGy para incluir no sólo el tumor sino también las regiones del ganglio linfático retroperitoneal, de modo que no más de 30% del parénquima renal reciba una dosis alta. Una postnefrectomía, o una exploración CT con irradiación puede ser útil como base para una comparación posterior.(17) A menos que exista una prueba clara de contaminación de la herida por el tumor en el momento de la nefrectomía, generalmente no se hace ningún esfuerzo para incluir la incisión quirúrgica completa en los campos de tratamiento.

Las principales ubicaciones de metástasis hematógenas del carcinoma renal son el hueso, el pulmón y el cerebro. El tratamiento en virtualmente todos los casos no es curativo, y por esto, el papel de la radioterapia, neurocirugía, cirugía ortopédica o cirugía torácica en el tratamiento local de estas metástasis es casi siempre paliativo. Sin embargo, los pacientes que se presentan con una lesión metastásica inicialmente solitaria, tienen un 30 a 40% de supervivencia a los 5 años. Así, en estos pacientes, es importante asegurar una respuesta paliativa tan duradera como sea posible. (18) En los pacientes que se presentan con una metástasis solitaria, en el pulmón, la espina dorsal o el cerebro, debe considerarse una cirugía inicial o nueva, seguida generalmente por irradiación postoperatoria.(19) En una metástasis solitaria en la espina dorsal, la resección del cuerpo vertebral mediante el acceso anterior ha demostrado ser satisfactoria en pacientes seleccionados cuidadosamente. La radioterapia por haz externo es el método que se emplea usualmente como paliativo en pacientes con metástasis sintomática, se ha informado que produce una respuesta subjetiva u objetiva entre la mitad y los dos tercios de los pacientes. (20).

El carcinoma de célula renal es un tumor resistente a la quimioterapia, con agentes citotóxicos que se utilizan generalmente y presentan solamente índices de respuesta marginales cuando se utilizan los modernos criterios de respuesta objetivos, y no han demostrado claramente un beneficio en la supervivencia. En una revisión de 4,093 pacientes adecuadamente tratados en 83 ensayos de quimioterapia de fase II publicados entre 1983 y 1993, dio como resultado solamente una respuesta total del 6%. Aunque el bolo intravenoso de vinblastina (IV) fue en algún momento considerada terapia convencional, esta estrategia está asociada con sólo un 7% de respuesta objetiva, actividad que no aumentó cuando se administró el medicamento en infusión continua o cuando este fue incorporado a una combinación de muchos medicamentos.

Por tanto, a pesar del hecho de que la búsqueda de agentes quimioterapéuticos activos han sido un objetivo importante, el método convencional para probar los nuevos agentes citotóxicos en ensayos de fase II han tenido poco éxito.

Durante décadas, el método normal de terapia de los pacientes con carcinoma metastásico de célula renal, fue el uso de acetato de medroxiprogesterona, basado en estudios preclínicos de un cáncer de célula renal inducido por el estrógeno. El valor de la terapia con deoxiprogesterona ha sido revisado de forma crítica por Kjaer, que ha llegado a la conclusión de que sin tener en cuenta la dosis y el programa, el carcinoma de célula renal humano ni es dependiente de la hormona, ni en general, tiene una respuesta a la hormona. (21).

Desde los primeros informes de respuesta objetivas al interferón del leucocito parcialmente purificado (IFN) en pacientes con carcinoma de célula renal, se ha acumulado una experiencia extensa con preparaciones de IFN no recombinante y con los interferones alfa y beta recombinantes (IFN alfa e IFN beta). Los índices de respuesta publicados con IFN alfa recombinante son similares con las diferentes preparaciones, y generalmente se encuentran en un rango que oscila entre el 15 y el 20% de respuesta

global objetiva, con duraciones de la respuesta media en los diferentes estudios de 6 a 10 meses. (22).

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Correlación del desenlace clínico del cáncer renal, en tumores de 3.9 y 7 cm, como punto de corte de T1 en la clasificación de TNM. En pacientes estadio I, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, del período del 1ro de enero de 1990 al 1ro de enero del 2001.

III.- OBJETIVO.

Analizar los efectos de cambiar el punto de corte en tumores menores de 4 cm (3.9 cm) y 4 a 7 cm, para clasificar al cáncer renal en etapas T1 y en las tasas de recurrencia local y distante, durante el período de seguimiento, evaluando el curso, evolución y desenlace clínico del enfermo. Con fines pronósticos, evaluando el efecto de adoptar este concepto.

IV.- HIPOTESIS.

1.-Hipótesis del Fenómeno.- El cambio del punto de corte en tumores renales no mayores a 3.9 cm y de 4 a 7 cm como diámetro mayor, influirá favorablemente sobre la distribución de enfermos en etapas T1 y en las tasas de recurrencia local y distante, correlacionando mejor el pronóstico y desenlace clínico del paciente.

2.-HIPOTESIS COMPARATIVA.

El curso, evolución y desenlace clínico del enfermo será más favorable para el grupo de tumores menores a 3.9 cm como diámetro mayor en términos de estadio, tasas de enfermedad N+ y M+ y de recurrencia local y distante que para el grupo de tumores de 4 a 7 cm de diámetro mayor.

V.- PROGRAMA DE TRABAJO.

1.- Diseño del estudio.- El siguiente estudio pretende hacer una revisión retrospectiva del 1ro de enero de 1990 al 1ro de enero del 2001, de aquellos casos reportados de cáncer renal operados como etapas clínicas T1 y por confirmación por patología como malignos, (de acuerdo a la clasificación de TNM) en el Hospital de Oncología de Centro Médico.

Nacional Siglo XXI, IMSS.

2.- Universo de trabajo.- Nuestro universo de trabajo, estará representado por los casos del 1ro de enero de 1990 al 1ro de enero del 2001, para pacientes con cáncer renal en etapas T1 (de acuerdo a la clasificación de TNM) operados y con confirmación histopatológica de malignidad, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

3.- Criterios de inclusión.- Enfermos de cáncer renal estadio I sometidos a nefrectomía radical o parcial, en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

4.- Criterios de exclusión.- Tumores mayores de 7 cm de diámetro mayor (pT2), productos de linfadenectomía pN+. Estudios de extensión (tele de tórax, gammagrama óseo y TAC) positivos para enfermedad metastásica. Enfermos sometidos a tratamiento neoadyuvante.

5.- Criterios de eliminación.- Indisponibilidad de datos recuperables del expediente clínico en el tiempo de seguimiento. Fallecimiento del enfermo por causa no relacionada con el cáncer renal durante el periodo de seguimiento.

6.- Ubicación de espacio temporal.- Enfermos de cáncer renal estadio I, sometidos a nefrectomía radical o parcial en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, del 1ro de enero de 1990 al 1ro de enero del 2001.

7.- Tamaño de la muestra.- En nuestro protocolo de investigación, de pacientes con cáncer renal en estadio I (según la clasificación de TNM) en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMMS, se encontraron 580 casos, de los cuales 77 fueron estadio I .

VI.- PROCEDIMIENTOS.

Como médico residente, autor, de este protocolo de estudio de la especialidad de Cirugía Oncológica, del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, me compete investigar los casos reportados de pacientes con cáncer renal operados de nefrectomía radical o parcial en estadio I, de acuerdo a la clasificación de TNM, en el período comprendido del 1ro de enero de 1990 al 1ro de enero del 2001.

Para cerciorarse que los pacientes encontrados para nuestro estudio cumplen con los requisitos, es decir, criterios de inclusión se revisarán los expedientes clínicos y con reporte definitivo de la pieza quirúrgica de patología.

El grupo de estudio se asignará, en aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión de nuestro protocolo de estudio.

Para nuestro análisis estadístico tratamos de integrar la correlación del desenlace clínico del cáncer renal en tumores de 3.9 y 7 cm como punto de corte de T1 en la clasificación de TNM, utilizando tasas de incidencia.

VII.- CONSIDERACIONES ETICAS.

En nuestro protocolo de estudio un punto primordial es evitar al máximo el daño biopsicosocial a nuestros pacientes estudiados, es decir, por medio de nuestro estudio retrospectivo manejaremos los reportes que nos interesan a través del expediente clínico que incluye obviamente reportes de estudios clínicos y/o gabinete así como de patología de la pieza quirúrgica, para aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer renal estadio I.

VIII.- RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

A).- Recursos humanos.- Los recursos humanos que comprende la realización de nuestro protocolo de investigación somos aquellos médicos que pertenecemos a la especialidad de Cirugía Oncológica (médicos de base, adscritos, residente en este caso del tercer año de la especialidad de cirugía oncológica), médicos correspondientes al servicio de Patología Clínica, y personal de Archivo Clínico de nuestro hospital.

B).- Recursos materiales.- Los recursos materiales que emplearemos para nuestro protocolo de investigación son diversos, tales como: hojas de papel bond blancas tamaño carta y oficio, bolígrafos de varios colores, lápices, gomas borradoras, reglas, plumines, carpetas de archivo, engrapadora, clips, una calculadora científica, una máquina de escribir eléctrica, una computadora Compaq presario MV540 con equipo de impresión (internet y medline), expedientes clínicos, artículos médicos citados en la bibliografía.

C).- Recursos financieros.- En nuestro protocolo de investigación no se requiere de una partida especial puesto que se encuentran los elementos necesarios para la realización de nuestro estudio.

IX. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS

FECHA DE HOY: ___/___/___

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____

DATOS PREQUIRURGICOS:

GAMMAGRAMA OSEO POSITIVO A METASTASIS: SI NO

TAC CON METS PULMONARES SI NO

TAC CON METS CEREBRALES SI NO

PFHs ALTERADAS SI NO

TELE PA DE TORAX CON METS SI NO

DATOS QUIRURGICOS:

FECHA DE LA CIRUGIA: ___/___/___

NEFRECTOMIA: RADICAL PARCIAL

TAMAÑO TUMORAL ___ CMS 1-4 CMS 4-7 CMS

TIPO HISTOLOGICO: _____ GRADO DE FUHRMAN: _____

PRODUCTO DE LINFADENECTOMIA: NO SI POSITIVO NEGATIVO

SEGUIMIENTO:

PERIODO DE SEGUIMIENTO TOTAL: ___ AÑOS, ___ MESES

ESTUDIOS DE EXTENSION EN EL SEGUIMIENTO:

TAC ABD CON RECURRENCIA LOCAL: NO SI Fecha: ___/___/___

TAC ABD con Mets en otros Org: NO SI Cual? _____ Fecha: ___/___/___

GAMMAGRAMA OSEO POSITIVO PARA METS: NO SI Fecha: ___/___/___

TELE PA TORAX POSITIVA PARA METS: NO SI Fecha: ___/___/___

TAC TORAX POSITIVA PARA METS: NO SI Fecha: ___/___/___

PFHs ALTERADAS: NO SI Fecha: ___/___/___

TAC CRANEEO POSITIVA PARA METS: NO SI Fecha: ___/___/___

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD: ___ AÑOS ___ MESES

TRATAMIENTO ADYUVANTE: RT QT INMUNOTERAPIA

ACs MONOCLONALES OTRO TX: Cual? _____

VIVE? SI NO FECHA DE DEFUNCION: ___/___/___ CAUSA: _____

X.- RESULTADOS.

Nuestro protocolo de estudio se interesa en la correlación del desenlace clínico del cáncer renal, en tumores de 3.9 y 7 cm como punto de corte de T1 en la clasificación de TNM, siendo realizada en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, siendo nuestro estudio de tipo retrospectivo, que abarca el período del 1ro de enero de 1990 al 1ro de enero del 2001, encontrando un universo de pacientes de 580, de los cuales 77 presentaban nuestros criterios de inclusión para este proyecto, de lo cual se puede decir lo siguiente:

De acuerdo por grupos de edad presentamos una media de edad de 60 años con un rango de 20 a 80 años, en donde 34 eran mujeres que corresponden a un 44.15% y 43 eran hombres correspondiendo a un 55.84%.

De acuerdo al lado en donde se alojaba el tumor, es decir riñón derecho y/o izquierdo, fueron 48 pacientes con tumor renal derecho (62.33%) y con tumor renal izquierdo fueron 29 pacientes (37.66). En relación al tipo de nefrectomía tuvimos 74 pacientes con nefrectomía radical (96.10%) y por nefrectomía parcial a 3 pacientes (3.89%).

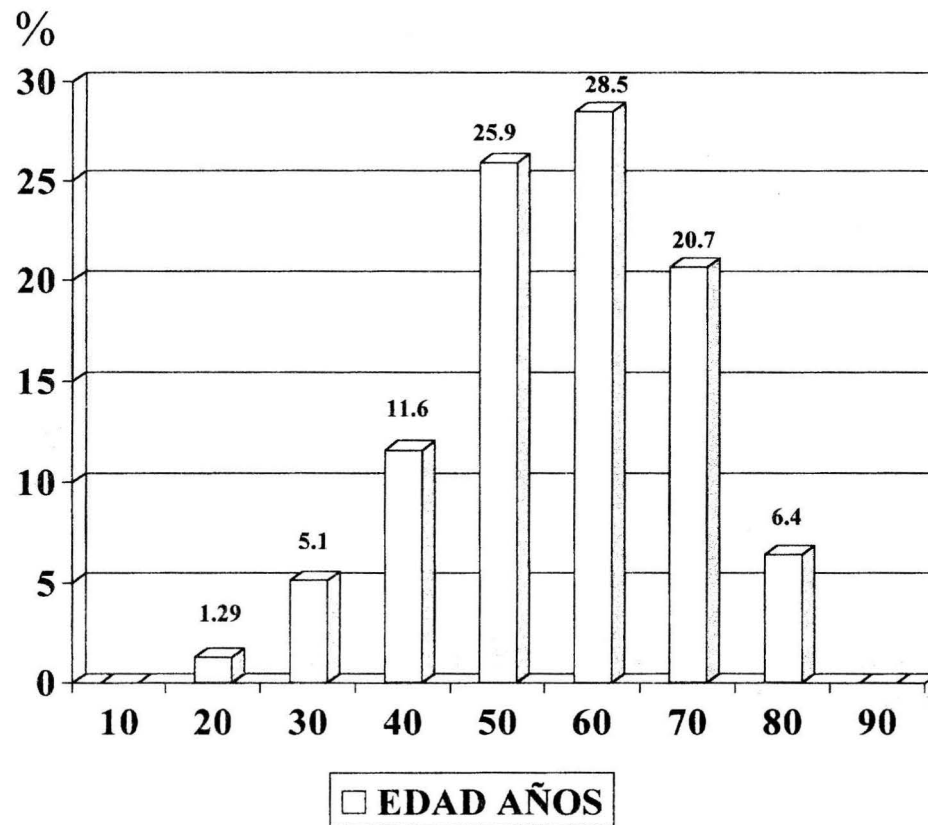
En cuanto a la distribución por el tamaño del tumor tuvimos 10 pacientes que correspondieron a un tumor no mayor de 3.9 cm como diámetro mayor con un porcentaje de 12.98% y a 67 pacientes con un tumor de 4 a 7 cm de diámetro mayor con un porcentaje de 87.01%. Podemos comentar que por grado de Fuhrman tuvimos 6 pacientes con grado de Fuhrman I que corresponde a un 7.79%, 37 pacientes con grado II con 48.05%, 20 pacientes con grado III con un 25.97%, 14 pacientes con grado IV con un 18.18%. Por distribución por resultado de patología de la linfa pélvica, en ningún paciente hubo linfa pélvica positiva a malignidad después del procedimiento quirúrgico realizado, en 47 pacientes que se les realizó linfa pélvica de estos todos fueron negativos a

malignidad en un 61.03%, y tuvimos 30 pacientes operados pero con linfa pélvica no reportada en el resultado final de patología.

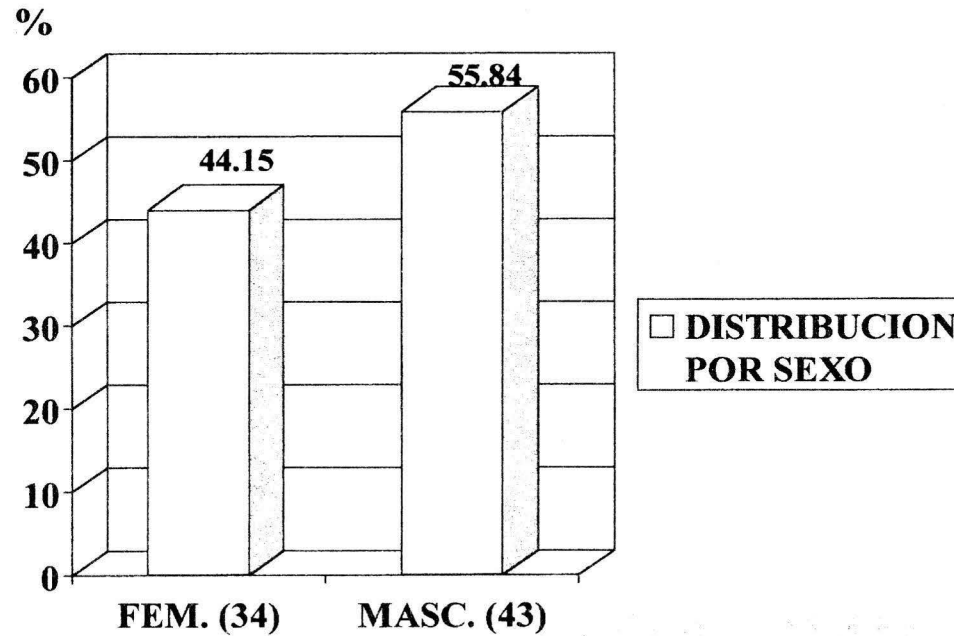
De acuerdo a la distribución por pacientes postoperados y que durante su seguimiento presentaron actividad tumoral, hubo 26 pacientes con actividad tumoral en un 33.76% y 51 pacientes sin actividad tumoral en un 66.23%, de los pacientes con actividad tumoral durante su seguimiento un paciente con tumor no mayor de 3.9 cm de diámetro mayor tuvo metástasis a distancia a los 10 meses de seguimiento y el resto de los pacientes con tumores de entre 4 y 7 cm de diámetro mayor tuvieron metástasis a distancia en una media de tiempo de dos años y medio.

De acuerdo al diagnóstico de patología todos nuestros pacientes tuvieron carcinoma de células claras en un 100%, ninguno de los pacientes durante la realización de sus estudios clínicos y/o de gabinete presentaban lesiones metastásicas, 100%. La media de seguimiento para nuestros pacientes estudiados fue de 5 años.

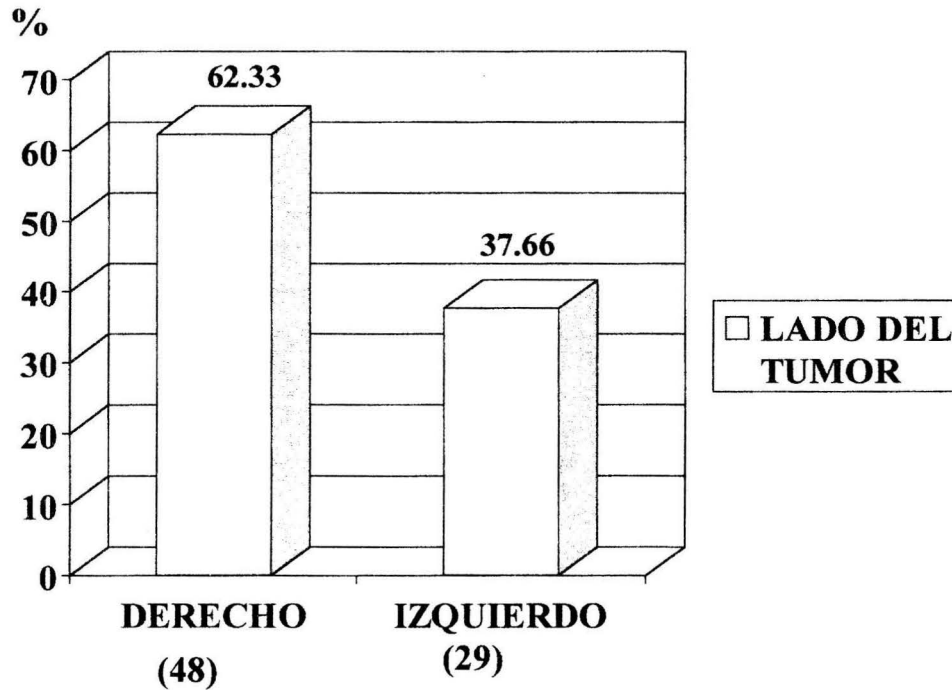
DISTRIBUCION POR EDAD



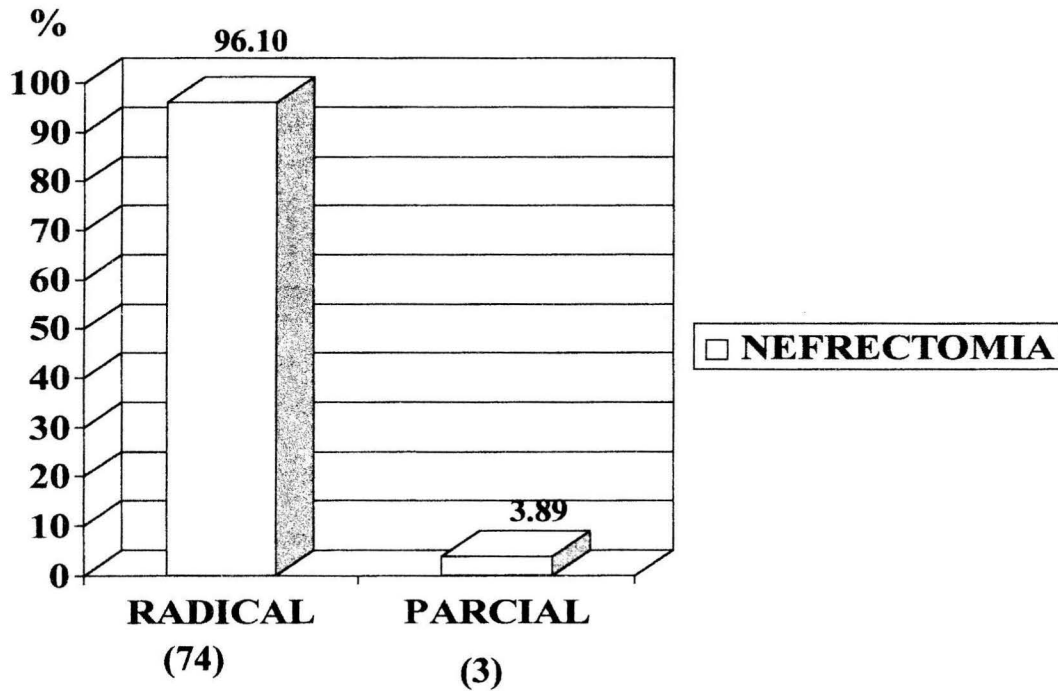
DISTRIBUCION POR SEXO



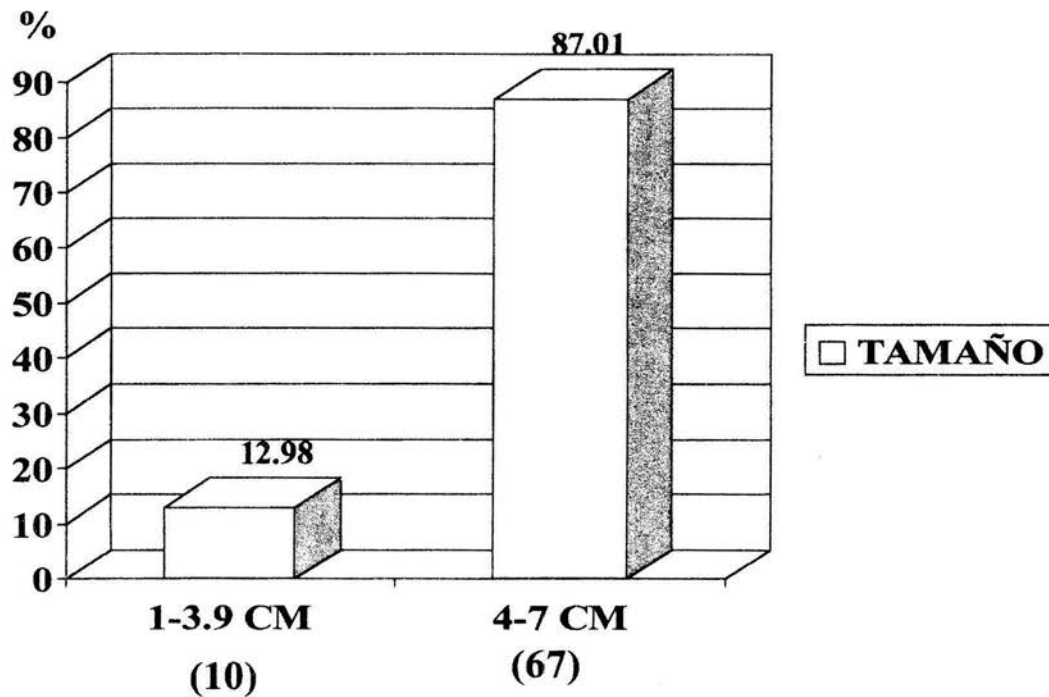
DISTIBUCION POR LADO DE TUMOR RENAL



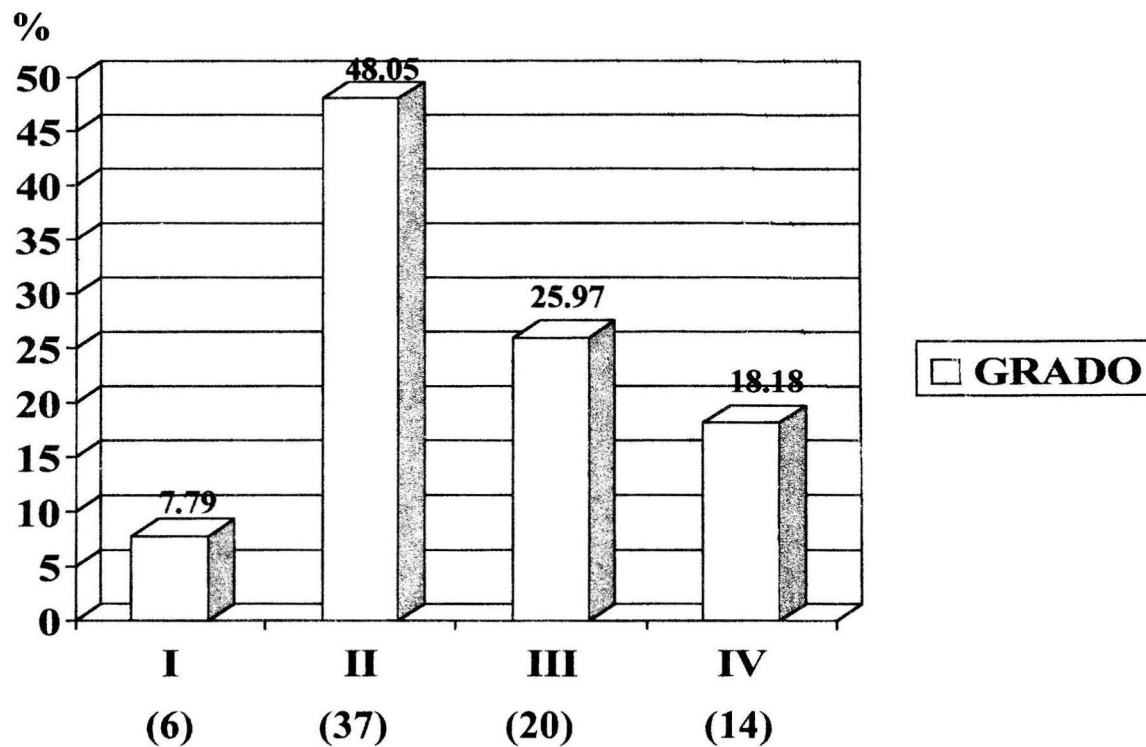
DISTRIBUCION POR TIPO DE NEFRECTOMIA



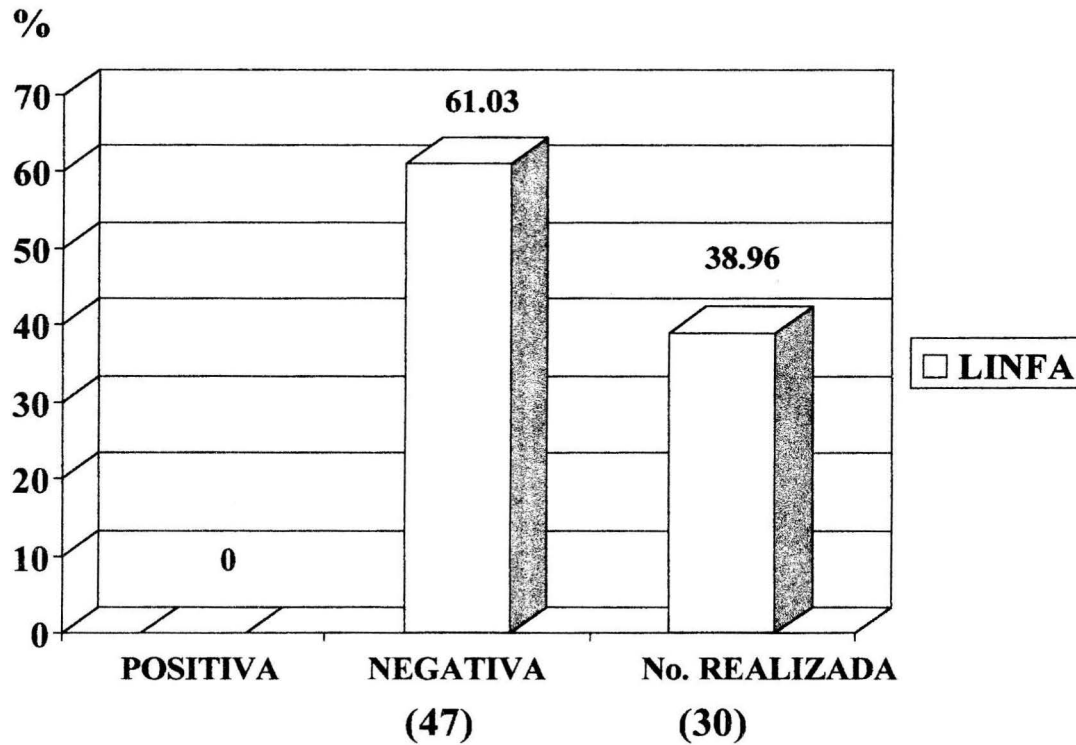
DISTRIBUCION POR TAMAÑO DEL TUMOR



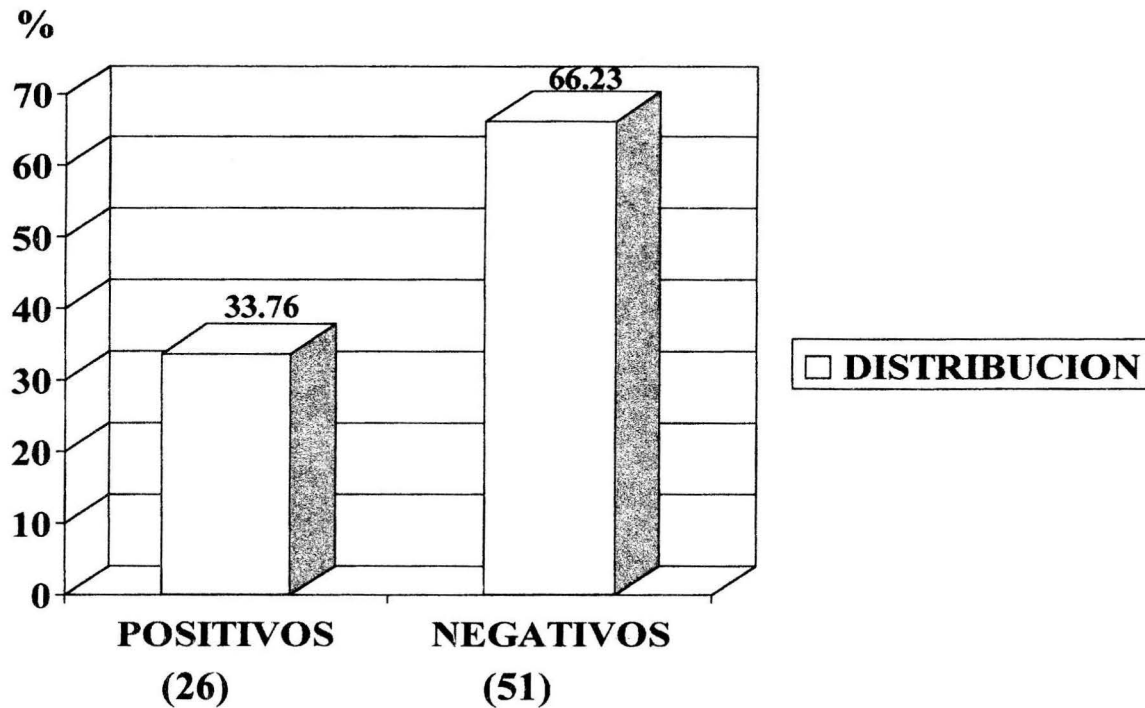
DISTRIBUCION POR GRADO DE FUHRMAN



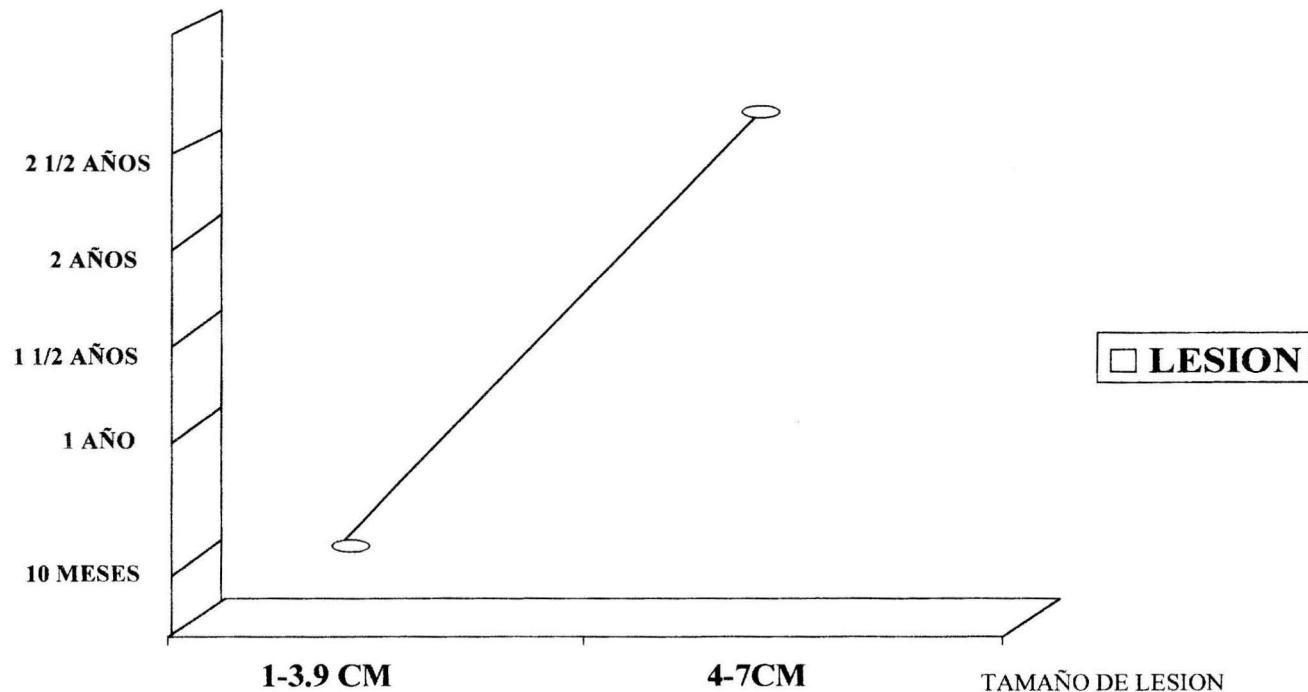
DISTRIBUCION POR RESULTADO DE PATOLOGIA DE LINFA PÉLVICA



DISTRIBUCION POR PACIENTES POSTOPERADOS VIVOS CON ACTIVIDAD TUMORAL EN SU SEGUIMIENTO



DISTRIBUCION POR SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD DE ACUERDO AL TAMAÑO DEL TUMOR



XI.- CONCLUSION GENERAL.

El cáncer de riñón o carcinoma renal, afecta a 28,000 americanos anualmente y es el responsable de casi 12,000 muertes en los Estados Unidos cada año. El carcinoma renal se produce con más frecuencia en adultos entre las edades de 50 y 70 años, aunque se han conocido casos de niños de 3 años. El carcinoma renal es responsable de aproximadamente el 3% de tumores en personas adultas con una proporción de hombres y mujeres de 1,5:1. Hasta el 85% de los carcinomas renales son del tipo de célula clara.

Con nuestros resultados nosotros podemos inferir que sería adecuado retomar la clasificación de TNM, respecto a que existen diferencias en cuanto al pronóstico de vida (factores pronósticos) con aquellos pacientes con tumores menores de 3.9 cm y aquellos de 4 a 7 cm como diámetro mayor, es decir, inferir de manera discriminatoria el poder del TNM, sugiriendo que sería adecuado que existiera una subclasificación para la etapa T1 en T1a y T1b, en donde para la primera correspondieran pacientes con tumores no mayores de 3.9 cm de diámetro mayor y tumores de 4 a 7 cm como diámetro mayor respectivamente, dado que el punto de corte es alto para aquellos pacientes denominados T1 con tumores de 7 cm y que definitivamente observamos que la mayoría de metástasis a distancia se observan en pacientes con tumores mayores de 4 a 7 cm de diámetro mayor hablando exclusivamente en etapas T1NOMO.

XII.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Mc Laughlin Josep K. Epidemiologic Aspects of Renal Cell Cancer. Sem in Oncol, vol 27, No 2, April, 2000, pp 115-123.
- 2.- Hanash Kamal A. Et al. Clinical Research Priorities In Renal Cell Carcinoma. Cancer, vol 80, No 5, sep, 1997. Pp 999-1001.
- 3.-Berg William J. Et al. Novel Investigative Approaches for Advanced Renal Cell Carcinoma. Sem in Oncol, vol 27, No 2, april, 2000, pp 234-239.
- 4.- Lliopoulos Othon. Genetic and Clinical Aspects of Familial Renal Neoplasms. Sem in Oncol, vol 27, No 2, april, 2000, pp 138-149.
- 5.- Hilton Susan. Imaging of Renal Cell Carcinoma. Sem in Oncol. Vol 27, No 2, april 2000, pp150-159.
- 6.- Swanson David A. Future Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma. Cancer, sept, vol 80, No 5, 1997, pp 997-981.
- 7.- Gelb Arnold B. Renal Cell Carcinoma. Cancer, sept, Vol 80, No 5, 1997, pp 981-986.
- 8.- Reuter Victor E. Contemporary Approvach to the Classification of Renal Epithelial Tumors. Sem in Oncol, Vol 27, No 2, april 2000, pp 124-137.
- 9.- Motzer Robert J. Renal Cell Carcinoma: Progress Against an Elusive Tumor. Sem in Oncol, Vol 27, No 2, april 2000, pp 113-114.
- 10.- Rini Brian I. Prognostic Factors in Renal Carcinoma. Sem in Oncol, Vol 27, No 2, april 2000, pp 213-220.
- 11.- Zisman. Et al. Reevaluation of the 1997 TNM Classification For Renal Cell Carcinoma: T1 y T2 Cutoff Point at 4.5 Rather than 7 cm Better Correlates with Clinical Outcome. The Jour of Urol, Vol 166 (1), july, 2001, pp 54-58.
- 12.- Srigley John R. Et al. Current Prognostic Factors Renal Cell Carcinoma. Cancer, Vol 80, No 5, 1997,pp 994-996.

- 13.- Guinan Patrick. Et al. TNM Staging of Renal Cell Carcinoma. Cancer, Vol 80, No 5, 1997, pp 992-993.
- 14.- Russo Paul. Renal Cell Carcinoma: Presentation, Staging, and Surgical Treatment. Sem In Oncol, Vol 27, No 2, april, 2000, pp 160-176.
- 15.- Goldstein Neal. The current State of Renal Cell Carcinoma Grading. Cancer, Vol 80, No 5, 1997, pp 977-980.
- 16.- Hoffman David, Et al. Adoptive Cellular Therapy. Sem In Oncol. Vol 27, No 2, april 2000, pp221-233.
- 17.- Madeiros L. Jeffrey. Et al. Grading of Renal Cell Carcinoma. Cancer, Vol 80, No 5, 1997, pp 990-991.
- 18.- Storkel Stephan. Et al. Classification of Renal CELL Carcinoma. Cancer, Vol 80, No 5, 1997, pp 987-989.
- 19.- Bukowski R.M. Cytokine Combinations: Therapeutic Use in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. Sem In Oncol, Vol 27, No 2, april 2000, pp 204-212.
- 20.- Margolin Kim A. Interleukin-2 in the Treatment of Renal Cancer. Sem In Oncol, Vol 27, No 2, april 2000, pp 194-203.
- 21.- Amato Robert J. Chemotherapy for Renal Cell Carcinoma. Sem In Oncol, Vol 27, No 2, april 2000, pp 177-186.
- 22.- Fossá Sophie. Interferon in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Sem In Oncol, Vol 27, No 2, aprii 2000, pp 187-193.