

Tumores renales de células claras: factores pronósticos y supervivencia posoperatoria

Clear cell renal tumors: prognostic factors and postoperative survival

Pablo Colaci^{1,2}, Flavio Santinelli¹, Claudio Baldarena¹, Gustavo López¹, Fernando Mías¹,
Ana María Inda², Marcela García²

1-Hospital ZGAD Evita Pueblo, Berazategui, Buenos Aires, Argentina. 2-Cátedra de Citología, Histología y Embriología "A",
Facultad de Ciencias Médicas, UNLP, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El tamaño tumoral, el grado histológico y la clasificación TNM de los carcinomas renales permiten no solo caracterizar a dichos tumores, sino también ofrecer un pronóstico de sobrevida posoperatoria de utilidad tanto en el área clínica como en la investigación.

OBJETIVOS: Determinar la supervivencia posoperatoria de pacientes intervenidos quirúrgicamente por carcinomas renales de células claras y su relación con otros factores pronósticos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo de 66 pacientes intervenidos quirúrgicamente por presentar tumores renales de células claras, entre enero de 2005 y diciembre de 2009, en el hospital Evita Pueblo, de Berazategui. Se analizó edad, género, presentación clínica, tamaño, grado nuclear de Fuhrman, estadio TNM y presencia de invasión local. Se realizó seguimiento durante 5 años, con el fin de determinar la sobrevida posoperatoria. Mediante el software SPSS Statistics 17.0, se realizaron los análisis descriptivos y el test de Kaplan Meier para estimar la sobrevida.

RESULTADOS: La edad promedio de los pacientes fue de 60 años. Género masculino, 76%, y femenino, 24%. El 58% de los casos fueron diagnosticados como hallazgo asintomático, con un diámetro tumoral medio de 6,3 cm (de 2 a 15 cm), mayor frecuencia en riñones derechos (58%) y preferentemente en polo superior o mesorenal. Se observó predominio de los grados nucleares 2 de Fuhrman (68%). El estadio T1 (54%) fue el más frecuente, seguido por el T3 (42%), el T2 (4%) y el T4 (0%). La tasa de supervivencia cáncer-específica fue del 77%. La forma de hallazgo del tumor no tuvo relación estadísticamente significativa con la sobrevida; en cambio, los tumores mayores a 7 cm, los grados de Fuhrman 3 y 4, y la invasión tumoral de la cápsula, de los tejidos perirrenales y de la vena renal fueron factores que disminuyeron la sobrevida posoperatoria.

CONCLUSIONES: En nuestro trabajo, el predominio de los CRCC en el género masculino es aún mayor que en otras estadísticas mundiales, y se detectan, en su mayor parte, en forma incidental. Nuestras tasas de supervivencia se encuentran entre las publicadas en algunos países europeos y China. La invasión de los tejidos vecinos, la presencia de infiltración venosa y el tamaño tumoral mayor a 7 cm son factores independientes de mal pronóstico de sobrevida posoperatoria.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de riñón, células claras, supervivencia, factores pronósticos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The tumor size, the histological grade and the TNM classification of renal carcinomas allow characterizing these tumors and also offer a prognosis of postoperative survival useful both in the clinical area and in research.

OBJECTIVES: To establish the postoperative survival of surgically treated patients with clear cell renal carcinomas and its relationship with other prognostic factors.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective prospective study of 66 patients who underwent surgery for presenting clear cell renal tumors between January 2005 and December 2009 at the Evita Pueblo from Berazategui hospital. Age, gender, clinical presentation, size, Fuhrman nuclear grade, stage TNM and presence of local invasion were analyzed. Follow-up was carried out for 5 years, in order to determine the postoperative survival. Using the SPSS Statistics 17.0 software, descriptive analyzes and the Kaplan Meier test were performed to estimate survival.

RESULTS: The mean age of the patients was 60 years. Male gender 76% and female 24%. 58% of the cases were diagnosed as an asymptomatic finding, with a mean tumor diameter of 6.3 cm (2 to 15 cm), a higher frequency in right (58%) and preferentially in the upper or mesorenal poles. A predominance of Fuhrman nuclear grades 2 (68%) was observed. Stage T1 (54%) was the most frequent, followed by T3 (42%), and T2 (4%), T4 (0%). The specific cancer survival rate was 77%. The tumor finding pattern had no statistically significant relationship with survival; on the other hand, tumors greater than 7 cm, Fuhrman's grades 3 and 4, and tumor invasion of the capsule, perirenal tissues and renal vein, were factors that decreased postoperative survival.

CONCLUSIONS: In our study, the predominance of CRCCs in the male gender is still higher than in other world statistics, being detected for the most part incidentally. Our survival rates are among those published in some European countries and China. The invasion of neighboring tissues, the presence of venous infiltration and tumor size greater than 7 cm are independent factors of poor prognosis of postoperative survival

KEY WORDS: Renal Cell Carcinoma, clear cell, survival, prognostic factors

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales representa el tercer tumor genitourinario, detrás del cáncer de próstata y de vejiga. Su incidencia es mayor en hombres que en mujeres, en relación 1,5/1, y afecta con mayor frecuencia a varones de raza negra. Presenta una incidencia aumentada entre los 54 y los 70 años, con un promedio a los 63 años, y variaciones según la región estudiada.¹ En Latinoamérica, el país con mayor incidencia es Brasil.² En la Argentina, el carcinoma de células renales es la 9.^a causa de muerte por cáncer en varones y la 13.^a en mujeres, con una incidencia, según la Organización Mundial de la Salud, de 6,1 casos por cada 100 000 habitantes y una mortalidad por año de 3,4 casos por 100 000 habitantes para el año 2012.³ Las estimaciones para el año 2014 publicadas por la Asociación Americana Contra el Cáncer indican que el 3,8% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer pertenecieron al riñón y a la pelvis renal; el 85% fueron carcinomas renales.⁴ La estirpe de células claras (CRCC) representa entre el 84,5 y el 90%, según trabajos publicados en América del Norte y México, mientras que en Argentina, el Instituto de Oncología Ángel H. Roffó publica que los tumores de células claras son responsables de un 70 a 80% del total de los carcinomas renales.^{3,5,6} Diversos estudios han encontrado asociación entre determinados factores de riesgo y la probabilidad de desarrollar carcinomas renales. Entre dichos factores, se encuentran el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes, los trasplantes, la displasia multiquística y las exposiciones profesionales al cadmio, derivados del petróleo, etc. Además, se relaciona con la enfermedad de Von Hippel-Lindau^{7,8,9} en 1 de cada 35 000 personas. Entre el 40 y el 60% se detecta en forma incidental, por pruebas diagnósticas solicitadas por otro motivo. Únicamente el 6-10% de los cánceres se manifiesta con uno o varios síntomas de la tríada clásica: hematuria, masa palpable en flanco y dolor lumbar. Otras formas de presentación del carcinoma de células renales son sus variados síndromes paraneoplásicos, anemia, gactorrea o amiloidosis.¹⁰ A nivel macroscópico, son lesiones usualmente solitarias y unilaterales que ocupan la corteza pero, al crecer, terminan reemplazan-

do la médula, al menos parcialmente, y se extienden al tejido perirrenal. Al corte, el tumor presenta áreas amarillentas y con frecuencia hay cambios quísticos, necrosis y hemorragia (Figura 1). A nivel microscópico, es característico encontrar una población sólida de células claras con membrana citoplasmática definida (Figura 2). Existen ciertos factores pronósticos de sobrevida posoperatoria que han comprobado su valor en la práctica diaria, tales como el tamaño tumoral y el grado histológico de Fuhrman, además de la clasificación Tumor-Nódulo-Metástasis (TNM), que constituye una herramienta importante tanto para investigadores como para clínicos. De esta manera, se la define como uno de los predictores de supervivencia más fiables.^{11,12} La clasificación de Robson et al., aún en vigencia, es una de las más antiguas y presenta gran aceptación en la práctica clínica, por lo cual continúa publicándose junto con la clasificación TNM.¹³

Figura 1. Carcinoma renal de células claras. Hospital Evita Pueblo, Berazategui.

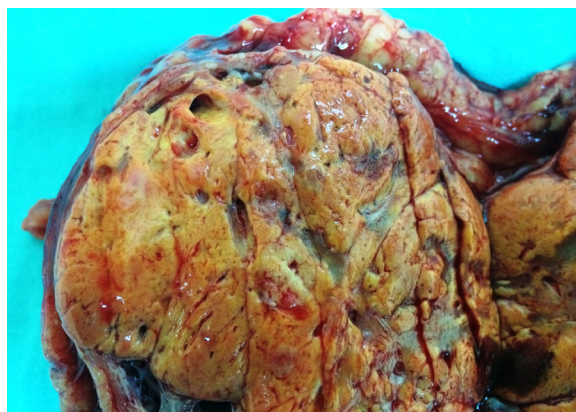
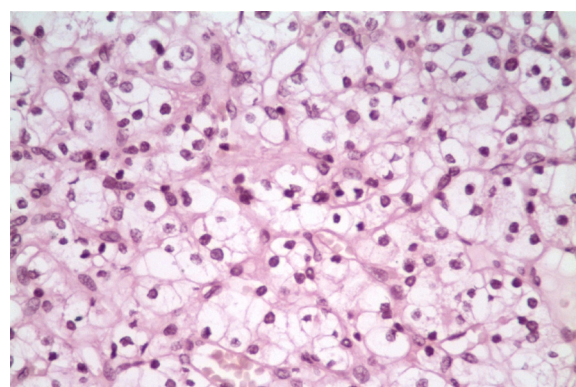


Figura 2. Carcinoma de células claras. (H&E, X400). Cátedra de Histología y Embriología "A", UNLP.



OBJETIVOS

- 1- Evaluar la distribución de los carcinomas renales de células claras según la edad, el género, la presentación clínica, la lateralidad, la topografía, el tamaño, la infiltración de tejidos perirrenales, el grado histológico de Fuhrman y la clasificación TNM y de Robson.
- 2- Determinar la supervivencia posoperatoria global y cáncer-específica a los 5 años y la sobrevida cáncer-específica según la manifestación inicial, el tamaño tumoral, los estadios TNM y de Robson, el grado de Fuhrman y la infiltración de tejidos vecinos.

MATERIALES Y MÉTODO

- **Selección de pacientes:** con la aprobación del comité de docencia e investigación del hospital Evita Pueblo, fueron estudiados 66 pacientes intervenidos quirúrgicamente por presentar adenocarcinomas renales de células claras durante el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2009 en el citado hospital. Se excluyeron del estudio 14 casos por no contar con los datos necesarios para el seguimiento y 2 casos por presentar tumores mixtos.
- **Variables en estudio:** las características clínicas estudiadas fueron el género, la edad y la presentación clínica mediante el análisis de las historias clínicas, mientras que las características histopatológicas estudiadas fueron el tamaño tumoral, el grado histológico de Fuhrman y la estadificación TNM. Se utilizaron diferentes fuentes de datos, tales como historias clínicas, estudios complementarios por imágenes y fichas preoperatorias, para determinar la edad, el género del paciente, la forma de presentación, el tamaño tumoral, el grado histológico de Fuhrman y la presencia de metástasis. Asimismo, se evaluó si la cirugía realizada fue radical o conservadora de nefronas. Los grados histológicos de Fuhrman fueron reevaluados mediante mediciones micrométricas, en la cátedra de Histología "A" de la UNLP.

- **Seguimiento clínico:** luego de la cirugía, se realizó el seguimiento de los pacientes por consultorios externos para evaluar la sobrevida, en forma semestral los dos primeros años y luego, anualmente hasta los 5 años.
- **Evaluación estadística:** se utilizó el software SPSS Statistics 17.0, realizando análisis descriptivos de tendencia central y de dispersión para caracterizar a los tumores renales, mientras que, para estimar la sobrevida posoperatoria, se utilizó el test de Kaplan Meier.

RESULTADOS

Del total de la muestra (n=50), 12 fueron del género femenino y 38 masculino, lo que corresponde al 24% y 76%, respectivamente. La edad media de detección del carcinoma de células claras fue de 60 años, con un rango entre los 37 y los 79 años (Tabla I).

Tabla I. Datos de los pacientes.

N= 50 pacientes	
Género	Femenino 12 pacientes (24%)
	Masculino 38 pacientes (76%)
Edad media	60 años (37 a 79)

Puede visualizarse una curva de distribución de Gauss en el gráfico de barras (Figura 3). La cirugía realizada, en el 84% de los casos, fue la nefrectomía radical transperitoneal y, en el 16% restante, se realizaron nefrectomías parciales o tumorectomías. El diámetro tumoral medio fue de 6,38 cm (rango: de 2 a 15 cm).

Se halló un predominio de afectación del riñón derecho sobre el izquierdo, con un 58% y 42%, respectivamente, y con mayor frecuencia a nivel del polo superior y mesorrenal. Además, fueron más infrecuentes la afectación panrenal y las correspondientes al polo inferior (Figura 4). En el 58% de los casos, los tumores fueron diagnosticados como hallazgo asintomático mediante estudios ecográficos, tomografías computadas y/o resonancia magnética realizadas por otras dolencias, mientras que el 42% restante se diagnosticó por presencia de otros signos

y síntomas, tales como hematuria, dolor en flanco e infección urinaria (Figura 5). Los grados histológicos de Fuhrman se distribuyeron según los siguientes porcentajes: Fuhrman 1: 6%, Fuhrman 2: 68%, Fuhrman 3: 24% y Fuhrman 4: 2%. El 40% de los tumores no infiltraron tejidos periféricos, mientras que un 20% infiltró cápsula renal, un 24% invadió tejidos perirrenales y un 16%, la vena renal. Ningún caso infiltró la fascia de Gerota. De los 8 casos que invadieron la vena renal, 3 presentaron trombos tumorales y 5, invasión de la pared vascular (Tabla II).

Figura 3. Histograma de frecuencia según la edad del paciente.

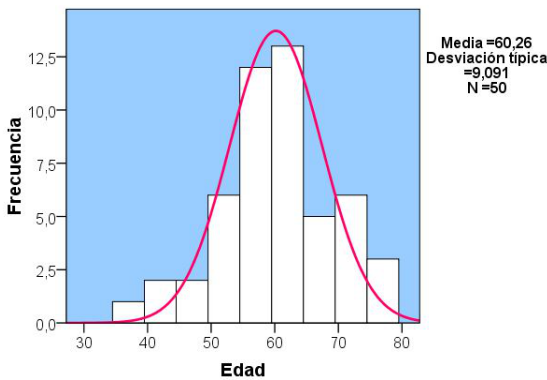
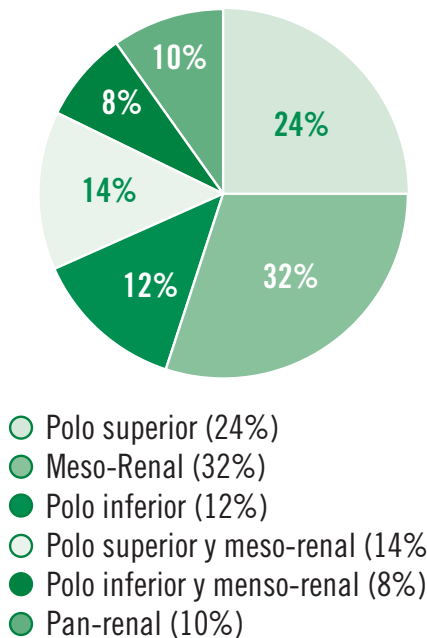


Figura 4. Distribución de los tumores según su ubicación en el parénquima renal



Los tumores en estadio T1 fueron los más frecuentes (54%), seguidos en frecuencia por los T3, por

la presencia de invasión vascular y/o de los tejidos perirrenales (42%). Se han encontrado solo 2 casos (4%) de tumores en estadio T2. En nuestra muestra, no encontramos tumores en estadio T4. Se hallaron 58% de los tumores en estadio de Robson I, 24% en Robson II por invasión de la grasa perirrenal y 18% fueron Robson III por afectación vascular.

Figura 5. Forma de hallazgo de los tumores renales.

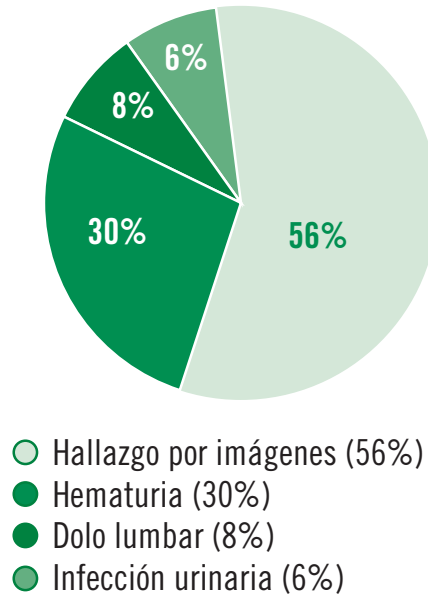


Tabla II. Tejidos infiltrados por el tumor renal de células claras.

Estructura afectada	N.º de casos	%
Sin infiltración	20	40
Cápsula	10	20
Tejidos perirrenales	12	24
Vena renal	8	16

Supervivencia: se constataron, en total, 15 defunciones durante un período de seguimiento de 5 años a partir del día quirúrgico, 10 de estas, por progresión y metástasis del tumor primario en pulmón, hueso, cerebro y riñón contralateral; 1 por complicación posoperatoria hemorrágica, y 4 por otras causas no relacionadas con el tumor. La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 70% (Figura 6), mientras que la tasa de supervivencia cáncer-específica fue del 77% a los 5 años (Figura 7).

Figura 6. Supervivencia global estimada en un 70%. Test de Kaplan Meier.

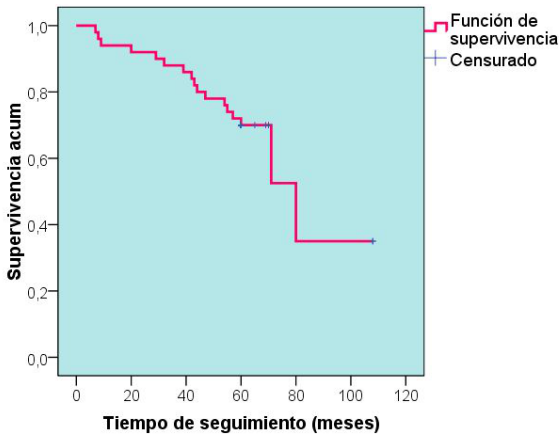
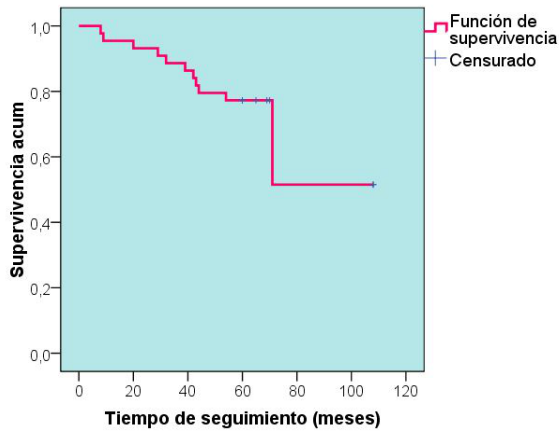


Figura 7. Supervivencia cáncer-específica estimada en un 77%. Test de Kaplan Meier



La forma de hallazgo del tumor primario, ya sea por métodos por imágenes como por signos y síntomas consultados por el paciente, no tuvo relación estadísticamente significativa con la sobrevida posoperatoria, aunque puede visualizarse, en la curva del test de Kaplan Meier, que los tumores que se hallaron a través de ecografía y tomografía axial computada parecen contar con mayor sobrevida posoperatoria ($p=0,58$) (Figura 8). Los tumores menores o iguales a 7 cm presentaron una sobrevida a los 3 años del 96%, y los mayores a 7 cm, de 67% ($p < 0,004$). A los 5 años, ambas curvas tienden a confluir y pierden la diferencia estadística ($p=0,19$) (Figura 9). Los grados de Robson I, II y III presentaron una sobrevida posoperatoria del 92%, 70% y 38%, respectivamente ($p=0,000$) (Figura 10). Respecto a los estadios tu-

morales TNM en relación con la sobrevida posoperatoria cáncer-específica a los 5 años, el estadio T2 presentó una curva que muestra la mayor sobrevida de todos los estadios, seguida por los estadios T1 y T3. La sobrevida estimada para los T2 fue del 100%, para los T1 fue del 93% y para los T3 fue del 55%, con diferencias estadísticamente significativas entre los tumores en estadios T1 y T2 respecto a los T3 ($p < 0,004$) (Figura 11). Los grados bajos de Fuhrman contaron con una sobrevida del 85%, mientras que los grados altos, con una del 53% ($p < 0,014$) (Figura 12). Respecto a la sobrevida según la invasión tumoral de tejidos periféricos, cuando no hay infiltración, es del 100%, y sucesivamente menor al infiltrar cápsula renal (80%), tejidos perirrenales (70%) y vena renal (28%) ($p < 0,000$) (Figura 13).

Figura 8. Supervivencia cáncer-específica según la forma de diagnóstico inicial del tumor. Test de Kaplan Meier.

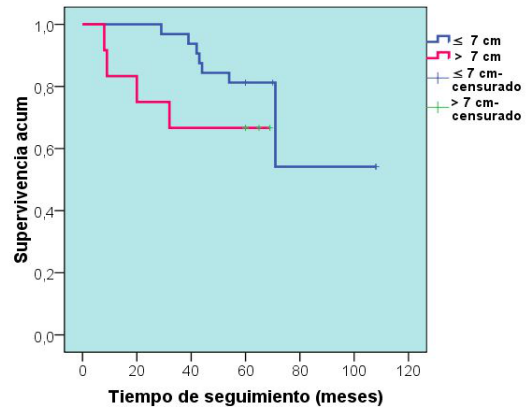


Figura 9. Sobrevida cáncer-específica a los 3 años según el tamaño tumoral. Test de Kaplan Meier

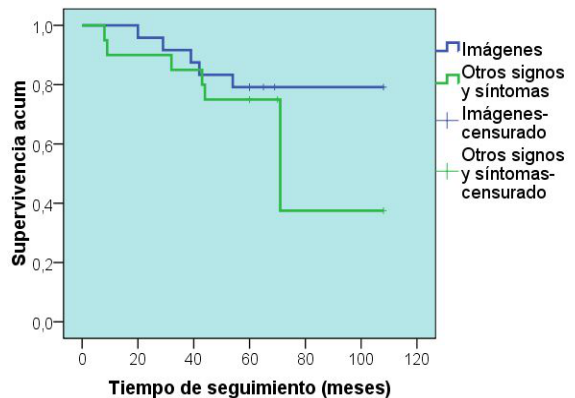


Figura 10. Sobrevida cáncer-específica a los 5 años según estadios tumorales de Robson. Test de Kaplan Meier.

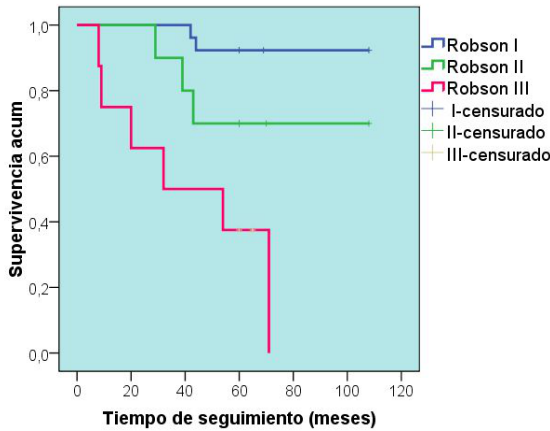


Figura 13. Sobrevida cáncer-específica según los tejidos infiltrados. Test de Kaplan Meier.

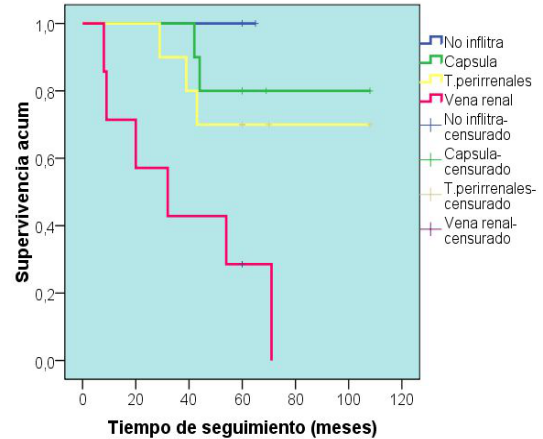


Figura 11. Sobrevida cáncer-específica según estadios TNM. Test de Kaplan Meier.

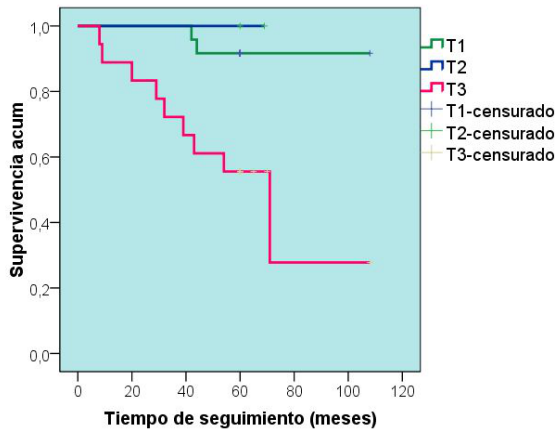
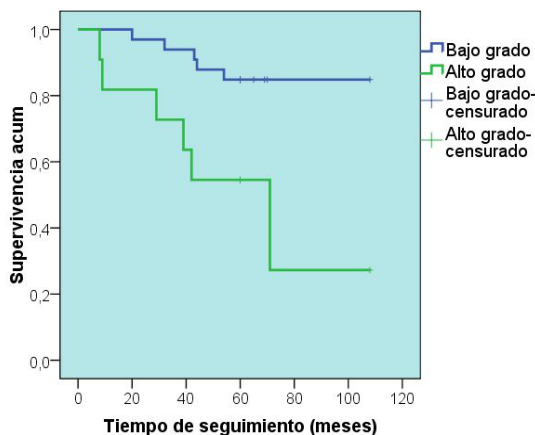


Figura 12. Sobrevida cáncer-específica según el grado de Fuhrman. Test de Kaplan Meier



DISCUSIÓN

La edad de presentación y la incidencia aumentada del CRCC en el género masculino coincide con los principales trabajos publicados en varios países, aunque nuestra incidencia en hombres es aún mayor. Posiblemente, esto se encuentre relacionado con factores ambientales, como la contaminación fabril del conurbano bonaerense y la exposición laboral.^{1,14-18} Como se describe en la literatura, el hallazgo incidental es la forma más frecuente de diagnóstico en la última década, con afectación predominante del riñón derecho.^{5,14,18-20} El tamaño tumoral promedio es similar al encontrado por otros autores, mientras que el grado histológico predominante fue el grado II de Fuhrman.^{14,18,20} En este sistema de gradación, los criterios que determinan pertenecer a uno u otro estadio están sujetos a error interobservador, en particular, para el grado II-III. Para salvar dichos errores, en nuestra investigación hemos realizado mediciones micrométricas, por lo cual la distribución en grados de Fuhrman presentada en este trabajo es concluyente. Respecto a los estadios tumorales, al igual que otro estudio en Madrid, encontramos un bajo porcentaje de T2, debido a que gran parte de los tumores mayores a 7 cm presentan invasión de los tejidos perirrenales o compromiso de la vena renal.²¹ Por tal motivo, son insuficientes los casos en estadio T2 para validar la

estadística al momento de calcular la sobrevida. Analizando juntos los estadios T1 y T2, se muestran diferencias significativas en la sobrevida cáncer-específica respecto al estadio T3. Nuestras tasas de supervivencia cáncer-específicas se encuentran entre las publicadas en otros países, como España y China.^{22,23} En nuestro trabajo, los tumores menores o iguales a 7 cm cuentan con mayor sobrevida posoperatoria que los mayores a dicho tamaño, mientras que otros autores publican también diferencias en la sobrevida, pero con otros tamaños tumorales.^{10,24} Se halla una correlación directa entre los estadios tumorales de Robson y el grado nuclear de Fuhman con la sobrevida posoperatoria a los 5 años al igual que otras publicaciones.^{24,25} La invasión de tejidos perirrenales y la presencia de infiltración venosa tumoral fueron factores relacionados con el riesgo de mortalidad por cáncer renal, en coincidencia con varios trabajos publicados.²⁶⁻³⁰

CONCLUSIONES

En nuestras estadísticas, el predominio de los CRCC en el género masculino respecto al femenino es aún mayor que en otras estadísticas mundiales. El 58% de los tumores son hallados en forma incidental y presentan, con mayor frecuencia al momento del diagnóstico, un estadio T1 y grado histológico de Fuhrman 2. La supervivencia posoperatoria global es del 70%, mientras que la supervivencia cáncer-específica es del 77%, las que se encuentran entre las publicadas en España y China. Como era de esperar, la supervivencia posoperatoria se correlaciona con dos factores de importancia pronóstica: los estadios de Robson y los grados histológicos de Fuhrman; mientras que la correlación entre la supervivencia y los estadios TNM pudo ser evaluada en forma parcial, debido a un bajo número de pacientes en estadio T2. En nuestro estudio, la invasión de los tejidos vecinos, la presencia de infiltración venosa por tumor, el tamaño tumoral mayor a 7 cm y los grados histológicos altos de Fuhrman son factores independientes de mal pronóstico de sobrevida posoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker WP, Cheville JC, Frank I, et al. Application of the stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear cell renal cell carcinoma in contemporary patients. *Eur Urol*. 2017; 71(4):665-673.
2. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015; 67(3):519-530.
3. Knott ME, Pulero C, Quiroga NG, et al. Biomarcadores circulantes y tisulares en pacientes con Carcinoma Renal de células claras (CRcc). *Rev Argent Urol*. 2013; 78(1):4-12.
4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb; 64(1):9-29.
5. Acosta-Jiménez E, Jerónimo-Guerrero D, Macías-Clavijo M, et al. Renal cell carcinoma: pathological prognostic factors, staging and histopathological classification of 355 cases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53(4):454.
6. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(2):118-128.
7. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin, JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006; 176(6):2353-2358.
8. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2009; 373(9669):1119-32.
9. Chang A, Finelli A, Berns JS, Rosner M. Chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014; 21(1):91-95.
10. Paganini L, Villaronga A, González C, et al. Puesta al día: estadificación del carcinoma de células renales. *Revista argentina de radiología*. 2012; 76(3):241-244.

11. Francisco COM, Gustavo MM, Carlos PG. Estadificación del cáncer de células renales; historia, evolución y perspectivas actuales. *Rev Mex Urol*. 2011; 71(5):296-302.
12. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th ed. Wiley-Blackwell; 2009. 255-257.
13. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1963; 89, 37-42.
14. Costabel J, García MP, Uría L, et al. Current patterns of presentation of renal tumors. *Medicina*. 2014; 75(3):159-162.
15. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol*. 2007; 51(6):1502-1510.
16. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, Gill IS. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol*. 2008, 54(1):133-142.
17. Bürgesser M, Riba V, Ojeda, et al. Expression of vegf-a, hif-1, cd34 and ki67 in clear cell renal cell carcinomas and their relationship with conventional prognostic markers. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2014; 71(1):7-15.
18. Garita LC, Carvajal MM. Carcinoma de células renales: descripción de casos. *Acta Med Costarric*. 2015, ISSN 0001-6012, 57(3).
19. Iturriaga MLS, Labrada RSM, Rivero JC. Factores de riesgo en pacientes con Cáncer de Riñón. *Multimed*. 2015; 19(2).
20. Villoldo G, Chacón M, Caumont F, et al. Enfoque multidisciplinario sobre el tratamiento del cáncer renal en una institución oncológica. *Rev Arg de Urol*. 2014; 79(4):120-130.
21. Bazán AA, González SP, López CP, et al. Análisis comparativo de la nefrectomía parcial abierta versus laparoscópica en el tratamiento del tumor renal. *Rev Arg de Urol*. 2013; 78(1):14-18.
22. Santiago-Agredano B, Álvarez-Kindelán J, Font-Ugalde P, et al. Valor pronóstico de la invasión microvascular en la predicción de la supervivencia en el carcinoma de células renales. *Actas Urol Esp*. 2013; 37(8):504-512.
23. Liu Z, Liu Y, Xu L, An H, et al. P2X7 receptor predicts postoperative cancer-specific survival of patients with clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2015; 106(9):1224-1231.
24. Hach CE, Siemer S, Buse S. Renal Cell Carcinoma: Clinical Surgery. INTECH Open Access Publisher. 2013.
25. Perez AN, López AC, González AP. Caracterización del cáncer renal, relación del tamaño tumoral y el grado nuclear con la supervivencia. Characterization of renal cancer, relation of tumor size and nuclear grade with survival. *Revista de Ciencias médicas. La Habana*. 2014; 20(1).
26. Zhang L, Yin W, Yao L, et al. Growth pattern of clear cell renal cell carcinoma in patients with delayed surgical intervention: Fast growth rate correlates with high grade and may result in poor prognosis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:598134.
27. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *American J Surg Pathol*. 2013; 37(10):1490-1504.
28. Weiss VL, Braun M, Perner S, et al. Prognostic significance of venous tumour thrombus consistency in patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2014; 113(2):209-217.
29. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, et al. The extent of tumour fat invasion affects survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombosis. *BJU international*. 2011; 108(6):820-824.
30. Brookman-May SD, May M, Wolff I, et al. Evaluation of the prognostic significance of perirenal fat invasion and tumor size in patients with pT1-pT3a localized renal cell carcinoma in a comprehensive multicenter study of the CORONA project. Can we improve prognostic discrimination for patients with stage pT3a tumors? *Eur Urol*. 2015; 67(5):943-951.