

# Carcinoma renal de células claras: características morfológicas en una serie de casos del Hospital Médica Sur

## *Clear-cell renal cell carcinoma: morphological characteristics*

Fernando Cano-García,\* Fredy Chablé-Montero\*

\* Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

### RESUMEN

**Introducción.** Los carcinomas renales representan 2.5% de las neoplasias del riñón y 85% de los tumores primarios. Se han descrito varios subtipos, el más común es el carcinoma renal de células claras. **Objetivo.** Describir las características patológicas y morfológicas de una serie de carcinomas renales de células claras. **Material y métodos.** Estudio descriptivo sobre los carcinomas renales de células claras revisados en productos de nefrectomías realizadas en un período de 15 años (1999-2014) en el Hospital Médica Sur. **Resultados.** De 310 nefrectomías, se encontraron 148 carcinomas renales de células claras. El tumor de mayor tamaño fue de 30 cm y el menor de 2 cm, 60.2% de los casos tuvo grado nuclear 2, 35.1% mostró algún grado de necrosis, 44.6% presentó extensión al tejido adiposo perirrenal y 27% se extendió hasta la fascia de Gerota. La infiltración a vasos sanguíneos fue evidenciada en 39.4% y hasta 23% de los casos mostraron trombo tumoral en la vena renal. El seno renal estuvo comprometido en 16.2%. Sólo se realizó disección ganglionar en 25.7% de los casos y se observó glándula suprarrenal ipsilateral en 39.9%. **Conclusión.** Es el primer artículo en describir las características morfológicas exclusivamente de los carcinomas renales de células claras en población mexicana, mostrando que existen características con comportamiento más agresivo en comparación con las publicadas en la literatura; también se identificó la relación entre el grado nuclear, el tamaño tumoral, la necrosis y la extensión extrarenal.

**Palabras clave.** Necrosis. Grado nuclear. Seno renal. Invasión linfovascular. Trombo tumoral.

### INTRODUCCIÓN

Las neoplasias epiteliales malignas del riñón o carcinomas representan 2.5% de la totalidad de las neoplasias<sup>1</sup> y hasta 85% de los tumores renales primarios.<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background.** Renal carcinoma represents 2.5% of the neoplasms of the kidney and 85% of the primary renal tumors. There have been described several types of these tumors, the more common subtype is the renal clear cell carcinoma (RCC). The aim of this study was to describe the pathological and morphological characteristics in a series of RCCs from Medica Sur Hospital. **Material and methods.** This is a descriptive study of RCCs that were reviewed from nephrectomies, in a 15 years period (1999-2014). **Results.** The greatest dimension of the tumor was 30 cm and the smaller was 2 cm, 60.2% of the cases had nuclear grade of 2, 35.1% showed necrosis, 44.6% had extension to the perirenal adipose tissue and the 27% was extended into the Gerota's fascia. Infiltration to the blood vessels was showed in the 39.4% and venous tumoral thrombus in the 23%. The tumor was spread through the renal sinus in 16.2%, there was lymph node dissection in 25.7% and it was observed adrenal gland in 39.9%. **Conclusion.** This is the first study which describes the morphological characteristics of the clear cell renal carcinomas in Mexican population, the results show that some of these characteristics have more aggressive behavior when they are compared with some reports from the literature. A relation among the nuclear grade with the tumoral size, necrosis and extrarenal dissemination also was identified.

**Key words.** Necrosis. Nuclear grade. Renal sinus. Vascular invasion. Tumoral thrombus.

Los carcinomas renales son neoplasias heterogéneas, ya que comprenden diferentes subtipos histológicos, cada uno de los cuales tienen características genéticas y clinicopatológicas específicas.<sup>1</sup> En el 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció ocho

#### Correspondencia:

Dr. Fernando Cano-García

Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, Ciudad de México.

Tel.: 55 542-47200. Ext. 7227. Fax: (52) 55 5424-7227. Correo electrónico: fernandocanoga@gmail.com

Fecha de recibido: noviembre 27, 2015.

Fecha de aceptado: diciembre 15, 2015.

variantes de cáncer renal en el adulto, las cuales comprenden:<sup>2</sup>

- Cáncer renal de células claras (CRCC) convencional.
- Cáncer renal de células claras multiquístico.
- Cáncer renal papilar.
- Cáncer cromófobo.
- Cáncer de células renales asociado con traslocación Xp11.2.
- Cáncer mucinoso tubular y de células fusiformes.
- Cáncer de conductos colectores.
- Cáncer no clasificado.

De estas variantes, el cáncer renal de células claras es la más común, representando hasta 80% de los tumores renales.<sup>2,3</sup> El objetivo de este estudio es revisar los datos patológicos y morfológicos de los cánceres renales de células claras en productos de nefrectomías estudiadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Médica Sur, así como comparar nuestros resultados con otras series publicadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Médica Sur entre 1999 y 2014 (15 años) como complemento del artículo previamente publicado acerca de la frecuencia de lesiones renales en nefrectomías de esta institución;<sup>3</sup> posteriormente se identificaron, del total de estos procedimientos, los que contaban con el diagnóstico patológico de cáncer renal de células claras, se obtuvieron las laminillas teñidas con hematoxilina-eosina, las cuales posteriormente fueron revisadas por dos patólogos. De los informes anatomo-patológicos se recolectaron las características morfológicas de cada caso para realizar un análisis descriptivo de estos tumores.

## RESULTADOS

De un total de 310 nefrectomías realizadas en este periodo, 194 (62.6%) correspondieron a tumores malignos primarios; de éstos, 185 (95.4%) fueron cánceres y de ellos 148 (80%) fueron cánceres renales de células claras. De los casos de CRCCs 70.3% ocurrieron en hombres y 29.7% en mujeres; la edad promedio de presentación fue de 58 años (intervalo de 29 a 82 años); 47.3% ocurrieron en el lado izquierdo, 43.2% en el lado derecho, 1.4% fueron bilaterales y en 8.1% no se especificó la lateralidad.<sup>3</sup>

De los 148 casos de CRCCs se seleccionaron las principales características morfológicas, las cuales se resumen en la tabla 1. El CRCC de mayor tamaño fue de 30 cm; mientras que el de menor tamaño fue de 2 cm, con un promedio de 7.7 cm y una media de 7 cm.

El grado nuclear fue estimado de acuerdo con la clasificación de Furhmann que establece cuatro grados:<sup>4</sup>

- **Grado 1.** Tamaño nuclear menor a 10 micrómetros, núcleo redondo, contorno nuclear liso, cromatina densa y nucléolo inconspicuo.
- **Grado 2.** Tamaño nuclear entre 10 y 15 micrómetros, contorno nuclear ligeramente irregular, cromatina finamente granular y nucléolo pequeño.
- **Grado 3.** Tamaño nuclear entre 15 y 20 micrómetros, núcleo redondo a oval, cromatina grumosa y nucléolo prominente visible a 10X.
- **Grado 4.** Tamaño nuclear mayor de 20 micrómetros, núcleo pleomórfico o multilobulado, hiperchromia y nucléolo prominente).

El grado que con mayor frecuencia encontramos fue el 2 (60.2%), seguido por el grado 3 (18.9%), el grado 4 en 10.8% y, por último, grado 1 en 10.1% de los casos.

La necrosis se evaluó como presente con cualquier grado de necrosis de tipo tumoral, incluso si ésta representaba sólo un foco microscópico. Del total de los casos, 35.1% presentó necrosis; si se evalúa esta característica con un punto de corte de 50%, 23% del total de los casos tuvo menos de 50% de necrosis, mientras que 12.1% presentó 50% o más.

La invasión a la cápsula renal se tomó en cuenta cuando la neoplasia sobrepasó el tejido conjuntivo denso dispuesto de forma irregular y que delimita al parénquima renal, la cual estuvo presente en 44.6% de los casos, por lo que en 55.4% de ellos el tumor estuvo limitado al parénquima renal.

La invasión a la fascia de Gerota se tomó como presente cuando el CRCC penetraba la cápsula renal, se extendía al tejido adiposo perirrenal y llegaba hasta el tejido conjuntivo que representa la fascia de Gerota. El 27% de los casos presentó esta característica.

La invasión linfovascular se consideró cuando se identificaron células neoplásicas de forma aislada o formando grupos dentro de vasos venosos, arteriales, capilares o linfáticos con recubrimiento endotelial. El 39.4% de los casos presentó invasión linfovascular.

De la misma forma, se identificaron los casos que tenían trombo de células neoplásicas en la vena renal

**Tabla 1.** Características morfológicas de carcinomas renales de células claras (148 casos).

Característica	Variable	Porcentaje
Tamaño (promedio de 7.6 cm)	≤ 5 cm > 5 cm	33.70 66
Grado nuclear (Furhmann)	*1 *2 *3 *4	10.10 60.20 18.90 10.80
Necrosis	Presente Ausente	35.10 64.90
Invasión a la cápsula renal	Presente Ausente	44.60 55.40
Invasión a la fascia de Gerota	Presente Ausente	27 73
Invasión linfovascular	Presente Ausente	39.90 60.10
Trombo en vena renal	Presente Ausente	23 77
Invasión al seno renal	Presente Ausente	16.20 83.80
Disección ganglionar	Presente Ausente	25.70 74.30
Glándula suprarrenal	Presente Ausente	39.90 60.10
Parénquima renal residual	Sin alteraciones Pielonefritis Quiste simple Atrofia Necrosis Hidronefrosis	60.10 31.80 6.10 4.10 1.40 1.40

corroborado en los cortes histológicos del hilio renal o de los bordes vasculares, del total de los casos 23% presentó trombo en vena renal.

La invasión al seno renal se tomó como presente cuando la neoplasia se encontró invadiendo estructuras de esta zona anatómica, ya sean el sistema pielocaliceal, tejido adiposo o vasos sanguíneos. El 16.2% de los CRCC presentó invasión al seno renal.

Se cuantificaron los casos en los cuales se habían obtenido ganglios linfáticos del tejido adiposo del hilio renal o aquellos que habían tenido disección ganglionar por el cirujano. Del total de los casos, en 74.3% no se identificaron ganglios linfáticos; de 25.7% que presentaron ganglios linfáticos, el número promedio de ellos fue de seis

(con un rango de 1 a 24 ganglios) y 81.6% de ellos no tuvo metástasis; el 18.4% de los casos con metástasis mostraron en promedio dos ganglios metastásicos.

En todas las nefrectomías se realizó búsqueda de glándula suprarrenal, que fue identificada histológicamente en 39.9% de los casos, de los cuales 89% no tuvieron alteraciones patológicas; del resto 3.4% tuvo adenoma cortical, 3.4% carcinoma renal de células claras metastásico, 3.4% hiperplasia nodular y 1.7% hemorragia reciente.

El parénquima renal residual que fue incluido como muestreo representativo y que no se encontraba con presencia de tumor no tuvo alteraciones en 60.1% de los casos, 31.8% presentó pielonefritis crónica, 6.1% quistes

renales simples, 4.1% atrofia renal, 1.4% hidronefrosis y necrosis isquémica, y 0.7% nefroesclerosis, nefropatía diabética y necrosis tubular aguda.

## DISCUSIÓN

En la revisión encontramos que nuestro artículo es el primero en describir las características histopatológicas de una serie de casos de CRCCs en población mexicana. En los últimos años varios artículos han informado un incremento en la incidencia de carcinoma renal asociado a múltiples factores de riesgo<sup>5</sup> presentando características patológicas bien establecidas en diferentes poblaciones alrededor del mundo.

Nosotros estudiamos las características morfológicas y patológicas más importantes que sirven como factores de riesgo o son útiles en la estadificación de los pacientes con estos tumores; en la mayoría de los casos el diagnóstico de carcinoma renal de células claras y de los subtipos puede realizarse con criterios morfológicos, pero en algunos casos el uso de estudios auxiliares como histoquímica, inmunohistoquímica y biología molecular pueden contribuir en el diagnóstico.<sup>2</sup> En los casos que presentamos sólo se utilizaron datos morfológicos obtenidos de laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, así como de la descripción macroscópica realizada por el patólogo que evaluó cada una de las piezas quirúrgicas.

En el CRCC el tamaño es considerado el factor pronóstico más importante que en otros subtipos de carcinoma renal,<sup>6</sup> varios artículos han informado que con el incremento del tamaño tumoral incrementa el riesgo de enfermedad localmente avanzada, de desarrollar metástasis y que es un factor independiente de sobrevida a largo plazo.<sup>7,8</sup> Recientemente se ha observado que el tamaño de los carcinomas renales de células claras tiende a disminuir de forma significativa.<sup>7,9</sup> En nuestra serie el tumor de menor tamaño fue de 2 cm, lo que correlaciona con lo informado por otros estudios, en los cuales el tamaño menor fue de 2.8 cm en promedio.<sup>10</sup> Sin embargo, el tumor de mayor tamaño que encontramos fue de 30 cm, lo cual supera el tamaño informado en varios artículos, donde los tumores han llegado a medir hasta 12 o 18 cm,<sup>11,12</sup> lo que puede representar que en nuestra población se observan tumores de mayor tamaño que en otros países, en donde esta característica se encuentra disminuyendo debido al acceso oportuno de estudios de imagen dentro de sus poblaciones.

En la descripción inicial del tumor en 1982, el grado nuclear fue el factor más importante como predictor del desarrollo de metástasis después de la nefrectomía, inclu-

so más importante que el estadio patológico y el tamaño tumoral.<sup>13</sup> Estudios más recientes muestran que a mayor grado nuclear mayor tamaño tumoral e incluso mayor estadio patológico.<sup>7,14</sup> El grado de Fuhrman que con mayor frecuencia encontramos fue el grado 2 en 60.2% de los tumores, este dato es similar a lo informado en otras series (60%),<sup>1,7</sup> en segundo lugar se encontró el grado 3 correlacionando nuevamente con lo publicado en la literatura,<sup>7</sup> y en último lugar el grado 1 y 4 con 10% cada uno; el grado 4 incluye la presentación sarcomatoide, que en nuestros casos se encuentra por arriba de lo reportado que es alrededor de 5%.<sup>1</sup> Cuando se compara el grado nuclear con el tamaño del tumor, se observó que aquellos CRCCs con grado 1 y 2 tuvieron un tamaño promedio de 6.9 cm; mientras que los tumores con grados 3 y 4 tuvieron un tamaño promedio de 9.9 cm, lo cual confirma que a mayor grado nuclear se observa mayor tamaño tumoral.

La presencia de necrosis se ha asociado con elevado estadio patológico y alto grado nuclear, representando un factor independiente de mal pronóstico.<sup>1,2</sup> El 35.1% de los casos de la presente serie tuvo algún grado de necrosis y 12.1% de ellos tuvieron necrosis en más de 50% del tumor. Estos porcentajes son similares a los reportados en otros estudios, los cuales informan que desde 25 hasta 38% de los casos presentan diferentes grados de necrosis.<sup>1,11,14</sup> De los casos que no presentaron necrosis, 83.3% tuvo grado nuclear 1 o 2; mientras que los casos que tuvieron alguna grado de necrosis, 54.3% tuvieron grado nuclear 3 o 4, lo que muestra una estrecha correlación entre estos parámetros. Estos datos tienen relevancia, ya que también se ha asociado el desarrollo de metástasis con la presencia de necrosis en los tumores; un estudio reciente demostró que de los casos en los cuales se identificó necrosis, 71.3% de los pacientes presentaron metástasis, en comparación con los que no tenían metástasis, en los cuales sólo 35% tenía necrosis.<sup>14</sup> Lam, *et al.* reportaron que la supervivencia a cinco años disminuía de 75% en tumores sin necrosis, hasta 36% en tumores con necrosis.<sup>14,15</sup>

El crecimiento agresivo local con infiltración a la cápsula y a la grasa perirrenal ocurre en aproximadamente 20% de los casos de CRCC,<sup>16</sup> aunque hay series en los que se ha reportado una frecuencia de hasta 45%.<sup>11,17</sup> En estos casos no se separan los que invadían sólo la cápsula renal y tejido adiposo perirrenal de aquellos que invadían hasta la fascia de Gerota. De los casos que presentamos 44.6% invadían la cápsula renal y tejido adiposo perirrenal (pT3a), lo que es superior a lo reportado en la literatura, y sólo 27% invade hasta la fascia de Gerota (pT4). De los casos que no presentaron invasión a la cápsula renal 85.4% tuvo grado nuclear 1 o 2, mientras que de los

casos que presentaron invasión a la cápsula renal 47.6% tuvieron grado nuclear 3 o 4. En cuanto a los casos que presentaron invasión a la fascia de Gerota, 58.6% tuvieron grado nuclear 3 o 4; por otro lado, de los casos que no presentaron invasión a la fascia de Gerota, 80% tuvo un grado nuclear 1 o 2; estos datos muestran que existe una estrecha relación entre estas características. La presencia de invasión al seno renal (pT3a) se observó en 16.2% y de estos casos 65% mostró grado nuclear 3 o 4, lo que ilustra que a mayor grado nuclear es más frecuente la invasión al seno renal; del total de las nefrectomías, 83.3% no evidenció infiltración al seno renal y de estos casos 75.9% tuvo grado nuclear 1 o 2, lo que muestra correlación entre estos parámetros.

En este tipo de tumores la invasión linfática y vascular representan un factor importante que eleva el riesgo de desarrollar metástasis,<sup>1</sup> el porcentaje de invasión linfo-vascular que ha sido informado se encuentra en alrededor de 15%.<sup>1,11,18</sup> En nuestra población el porcentaje de CRCCs con invasión linfática y/o vascular se encuentra muy por arriba de los previamente enunciados, representando 39.9% de ellos. De los casos que no tuvieron invasión linfovascular, 76.8% mostraron grado nuclear 1 o 2, mientras que los casos que tuvieron invasión linfovascular, sólo 38.9% mostró grado nuclear 3 o 4, lo cual no muestra relación estrecha entre estas dos características. Se han asociado la recurrencia temprana de los CRCCs con grados nucleares 3 y 4, con necrosis y con la presencia de invasión linfovascular.<sup>19</sup> El CRCC es el subtipo que presenta la mayor propensión a invadir la vena renal y ocasionar trombos tumorales.<sup>2,16</sup> Se ha informado presencia de trombos tumorales en la vena renal en aproximadamente 10% de los casos,<sup>20,21</sup> lo cual representa un porcentaje bajo en comparación con lo encontrado en nuestro estudio, en donde fue de 23%; de las nefrectomías que no presentaron trombo venoso 71.7% tuvieron grado nuclear 1 o 2; mientras que de los que presentaron trombo venoso, 33.3% tuvo grado nuclear 1 o 2, estos datos no muestran correlación entre grado nuclear alto y presencia de trombo tumoral. Algunos autores han reportado que pacientes con trombos venosos presentan malos resultados al tratamiento a largo plazo; sin embargo, otros estudios no han mostrado disminución de la sobrevida; cuando se evaluaron diferentes grados de trombosis tumoral se encontró que elevados niveles de trombo tumoral tienden a conferir un peor pronóstico al paciente.<sup>21</sup>

La disección ganglionar es un factor determinante en establecer el estadio clínico de los pacientes y en la mayoría de los casos no se recibe disección ganglionar realizada por el cirujano y en la grasa del hilio renal con

poca frecuencia se logran disecar ganglios linfáticos. Hay pocos estudios que evalúan la presencia de disección ganglionar en nefrectomías por carcinomas renales, en un estudio de nefrectomías en niños secundario a carcinomas de células renales (CRCC, carcinoma papilar y carcinoma no clasificado) señalan que la disección ganglionar mejora la sobrevida y permite establecer el estadio patológico exacto, con lo cual se permite adoptar el tratamiento adecuado y dar el seguimiento correspondiente.<sup>22</sup> En nuestros casos se identificó disección ganglionar en sólo 25.7%, con un promedio de seis ganglios linfáticos por disección, y de éstos 18.4% tuvieron metástasis de CRCC.

La presencia de glándula suprarrenal en nefrectomías por carcinoma renal se estima en 25%;<sup>14</sup> nuestro equipo identificó glándula suprarrenal en 39.9% de los casos, y la relevancia del alto porcentaje en esta categoría es que podemos descartar patología asociada con el tumor primario, como la presencia de metástasis de CRCC, la cual fue identificó en 3.4% de los casos.

## CONCLUSIÓN

Esta serie representa el primer estudio en población mexicana en describir las características histopatológicas más importantes de los carcinomas renales de células claras posterior a la realización de nefrectomía. La mayoría de los parámetros correlacionan con los encontrados en otras poblaciones y que han sido descritos en la literatura; sin embargo, otros datos varían de forma importante en comparación con los descritos hasta el momento, como el tamaño tumoral, la presencia de invasión linfovascular, de trombosis tumoral y de invasión al tejido adiposo perirrenal, lo que sugiere que en la población mexicana estos parámetros no están siguiendo la tendencia que es esperada para los datos publicados. En nuestra serie de casos encontramos relación proporcional entre algunas de las características evaluadas comparándolas con el grado nuclear; es así que a mayor grado nuclear los tumores mostraron mayor tamaño, necrosis y extensión a tejido adiposo perirrenal y fascia de Gerota.

## REFERENCIAS

1. Stinga AC, Stinga AS, Simionescu C, Margaritescu C, Cruce M. Histopathological study of renal cell carcinoma. *Current Health Sciences Journal* 2009; 35: 50-5.
2. Michelle SH, Signoretti S, Dal Cin P. Adult Renal Cell Carcinoma, a review of established entities from morphology to molecular genetics. *Surgical Pathology* 2015; 8: 587-621.
3. Chablé-Montero F, Cano-García F, Torres-Hernández R, Albores-Saavedra J. Frecuencia de lesiones renales en nefrectomías

- del Hospital Médica Sur. *Rev Invest Med Sur Mex* 2015; 33 [En prensa].
- 4. Zhou M, Netto GJ, Epstein JI. *Uropathology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
  - 5. King SC, Pollack LA, Li J, King JB, Master VA. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. *J Urol* 2014; 191: 1665-70.
  - 6. Nardi AC, Zequi SC, Clark OAC, Almeida JC, Glina S. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. *International Braz J Urol* 2010; 36: 151-8.
  - 7. Bai T, Wang L, Wang D, Yuan X, Bai W, Yang Q, Yang X. Clinicopathological epidemiological characteristics and change tendencies of renal cell carcinoma in shanxi providence of China from 2005 to 2014. *Plos one* 2015; 10 (12): e0144246.
  - 8. Ingimarsson JP, Sigurdsson MI, Hardarson S, Petursdottir V, Jansson E, Einarsson GV, Gudbjartsson T. The impact of tumour size on the probability of synchronous metastasis and survival in renal cell carcinoma patients: a population-based study. *BMC Urology* 2014; 14: 72.
  - 9. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kettner KK, Eberhard K, Hoefer G, et al. Trends of stage, grade, histology and tumour necrosis in renal cell carcinoma in a European centre surgical series from 1984 to 2010. *J Clin Pathol* 2012; 65: 721-4.
  - 10. Moatasim A. Variants of renal cell carcinoma; an experience at a single center in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2011; 61:707-8.
  - 11. Humerza, Shahzad A, Shahnaz IK. Morphological Variants of Renal Cell Carcinoma in Radical Nephrectomy Specimens. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25: 654-7.
  - 12. Latif F, Mubarak M, Qazi IJ. Histopathological characteristics of adult renal tumors; preliminary report. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 224-8.
  - 13. Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and Staging of Renal Cell Carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2014; 31: 3-8.
  - 14. Acosta-Jiménez E, Jerónimo Guerrero D, Macías Clavijo MÁ, Rivera Diez D, Hernández Briseño L, Beltrán Suárez E, Martínez Olivares J, et al. Renal cell carcinoma: pathological prognostic factors, staging and histopathological classification of 355 cases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53: 454-65.
  - 15. Lam JS, Shuarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of the primary tumor patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2517-25.
  - 16. Reimann R, Rübenthaler J, Hristova P, Staehler M, Reiser M, Clevert DA. Characterization of histological subtypes of clear cell renal cell carcinoma using contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clin Hemorheol Microcirc* 2015. DOI 10.3233/CH-152009.
  - 17. Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, et al. Common and uncommon histological subtypes of renal cell carcinoma: Imaging spectrum with pathologic correlation. *Radiographics* 2006; 26: 1795-806.
  - 18. Agha F, Anwar K, Akhtern N. Impact of weather on presentation of kidney tumor- a thirteen years retrospective studies. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 447-50.
  - 19. Bozkurt O, Inanc M, Hacibekiroglu I, Esbah O, Seker M, Ulas A, Aydin K, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of patients according to recurrence time after radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: a multicenter study of Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO). *Anticancer Res* 2014; 34: 4463-70.
  - 20. Tang Q, Song Y, Li X, Meng M, Zhang Q, Wang J, He Z, et al. Prognostic outcomes and risk factors for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus after radical nephrectomy and thrombectomy: the prognostic significance of venous tumor thrombus level. *Biomed Research International* 2015; 1634-23.
  - 21. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, Rubilotta E, Novella G, Malossini G, Mobilio G. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology* 2001; 61: 10-5.
  - 22. Kumar S, Sharma P, Pratap J, Tiwari P, Bera MK, Kundu AK. Renal cell carcinoma in children and adolescence: Our experience. *Afr J Paediatr Surg* 2014; 11: 101-4.