



11201
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

"FACTORES PRONÓSTICOS EN TUMORES
RENALES MALIGNOS"

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:
DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ

ASESOR
DRA. ANA MARÍA CANO VALDEZ



MÉXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2004



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACION

DISCONTINUA

FACTORES PRONOSTICOS EN TUMORES RENALES MALIGNOS

Investigador principal:
Dra. Elsa Acosta Jiménez
Residente del tercer año de Anatomía Patológica



Investigador responsable:
Dra. Ana María Cano Valdez
Medico Adscrito a la División de Anatomía Patológica



TESIS CON
FALLA EN EL EXAMEN

AUTORIZACIONES

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GIL GONZALEZ

DIRECCION
DE INVESTIGACION


Dra. Ana Flisser Steinbrüch
Directora de Investigación

Dr. Germán Fajardo Dolci
Director de enseñanza

HOSPITAL
"DR. MANUEL GIL GONZALEZ"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

Dra. Sara Parraguirre Martínez
Profesor Titular del curso

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A papá y a mamá por darme vida.

A mis hermanas y hermanos por su brillante ejemplo de constancia.

A Evelia y a Salvador por su orientación y apoyo.

A mis amigos que han estado cerca a lo largo de mi vida que han creído y creen en mí.

A Chinese por tu maratónica espera.....gracias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Página
Introducción	1
Material y métodos	4
Resultados	6
Discusión	15
Conclusiones	15
REFERENCIAS	16

TRABAJO CON
FALLA DE CINGEN

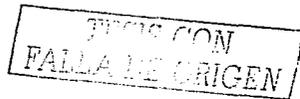
FACTORES PRONÓSTICOS EN TUMORES RENALES MALIGNOS

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales ocupa una tercera parte de todas las neoplasias malignas primarias del adulto (aproximadamente el 31%). En los Estados Unidos mueren aproximadamente 10,000 personas por año. No existe predilección racial. Los hombres se afectan con más frecuencia que las mujeres (relación de 1.6 a 1). Aunque es una enfermedad de adultos también se han reportado casos en niños. La incidencia se incrementa conforme avanza la edad, con un pico máximo en la sexta década de la vida (media de 55 años). Según el RHNMM (Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México), ocasionó la muerte en el 2.2% en hombres y el 1% en mujeres en el año de 1999. La etiología y la histogénesis permanecen oscuras, pero se ha implicado una amplia variedad de agentes con base en modelos experimentales en animales, que incluyen virus, estrógenos, hidrocarburos aromáticos, etc. El carcinoma renal de células claras también se ha relacionado con la enfermedad de Von Hippel Lindau, en la cual se encuentra una mutación en el cromosoma 3p25, incluyendo traslocaciones del cromosoma 3 t (3;8), t (3;6) y t (3;2). En el carcinoma papilar de células renales se encuentra trisomía o tetrasomía 7, trisomía 17 (15). Desde el punto de vista histológico los tumores renales se clasifican de la siguiente manera (12):

I. Neoplasias malignas

- Carcinoma convencional de células claras
- Carcinoma renal papilar
- Carcinoma renal cromóforo
- Carcinoma de los conductos colectores
- Carcinoma de células renales no clasificable



- Otros:
 - Carcinoma sarcomatoide
 - Neoplasia epitelial renal mixoide de bajo grado con diferenciación de nefrona distal
 - Tumor renal mixto epitelial y estromal

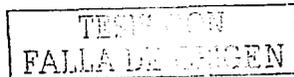
II. Neoplasias benignas

- Oncocitoma
- Adenoma papilar
- Adenoma metanefrico

La extensión de la enfermedad en los pacientes con cáncer renal es el factor pronóstico más importante, sin embargo se ha intentado identificar datos histológicos que en forma confiable tengan valor predictivo.

Una de las características más extensamente estudiadas desde el punto de vista de la Anatomía Patológica es la morfometría nuclear. Furhman y colaboradores demostraron que el grado nuclear tiene poder predictivo de enfermedad metastásica similar al de la estadificación patológica e introdujeron un sistema de gradificación de acuerdo a la morfología y tamaño nuclear, así como la prominencia del nucléolo. Consiste en cuatro grados y se evalúa de la siguiente manera:

- Grado I: Núcleos redondos uniformes de cerca de 10 micras de diámetro con nucléolo pequeño o ausente.
- Grado II: núcleos ligeramente irregulares de alrededor de 15 micras de diámetro con nucléolo evidente a 400X.

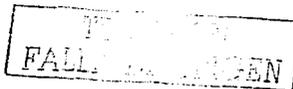


- Grado III. Núcleos muy irregulares de 20 micras de diámetro con nucléolo prominente visible a 100x.
- Grado IV. Similar al grado III, con núcleo multilobulado, múltiple o pleomorfo y cromatina en grumos.

Con el advenimiento de la inmunohistoquímica en la década de los 80s se ha implementado dicha técnica como una herramienta útil que apoya y complementa el diagnóstico. En algunas neoplasias se ha relacionado la expresión de ciertas proteínas con una evolución clínica desfavorable. Estas sustancias pueden ser detectables por inmunohistoquímica, por lo que su identificación en tejidos se ha convertido en una herramienta valiosa en el diagnóstico y tratamiento, un claro ejemplo de ello es la determinación de receptores hormonales y *erb-B2* en el manejo de las pacientes con tumores mamarios. Sin embargo, la sobreutilización de estos plantea la necesidad de estandarizar el método con la finalidad de conocer su utilidad real. En el caso específico de cáncer renal se ha publicado poco al respecto, la finalidad de nuestro estudio es evaluar la angiogénesis inducida por la neoplasia y la expresión de *CD9* y *Bcl2* y correlacionar los hallazgos con la evolución clínica.

El *CD9* es una glicoproteína de 24 a 27 Kda también conocida como *MRP-1* (Proteína relacionada con la motilidad), inicialmente se identificó en linfocitos B (Células pre-B) y plaquetas pero se expresa en una amplia variedad de tejidos, entre ellos células neuronales y gliales, en el sistema nervioso periférico, piel, sistema digestivo, hígado, bazo, amígdalas, tiroides y riñón. En este último se ha identificado en los conductos colectores, glomérulos, túbulos proximales y distales (6, 15). Se ha implicado en la regulación del crecimiento celular, diferenciación y adhesión, así como motilidad celular (la inhibe), se coexpresa con el factor de crecimiento transformante (TGF) y reduce el FGT en las células epiteliales (12).

El gen de esta proteína está localizado en el cromosoma 12, funciona como un gen supresor de metástasis y se ha sugerido su utilización como un indicador pronóstico en tumores sólidos (6, 7, 9, 10).



En el carcinoma de colon, mama y pulmón la disminución de su expresión se ha asociado con mayor índice de metástasis, independientemente del estadio clínico. En tumores renales se expresa (50% aproximadamente) de carcinomas renales convencionales, y 25% de carcinomas de conductos colectores (9).

El bcl-2 fue el primer gen antiapoptósico identificado. Esta localizado en la membrana externa de las mitocondrias, bloquea la actividad formadora de canales de bax impidiendo el tránsito del citocromo C y por lo tanto altera la apoptosis. Su translocación característica es t (14;18) (q32;21). Se sabe que el aumento de su expresión protege a las células de la apoptosis y les permite sobrevivir durante largos periodos. La sobreexpresión de bcl-2 se debe a la reducción de la muerte celular más que a proliferación (1).

El CD34 es una glicoproteína que se expresa en células hematopoyéticas, células dendríticas, células endoteliales de vasos sanguíneos, la expresión en estas ultimas se han utilizado como auxiliar en tumores vasculares y para el conteo de microvasos.

Recientemente en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" se ha observado un notable incremento en el número de nefrectomías por carcinoma renal, lo que implica una evaluación interdisciplinaria con la finalidad de obtener información valiosa en cuanto al pronóstico, y de esta manera diseñar estrategias terapéuticas tendientes a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y longitudinal de un grupo secuencial de pacientes sometidos a nefrectomía por carcinoma renal durante el periodo comprendido entre enero de 1989 y julio del 2002. Se identificaron en total 40 casos en los archivos de la División de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", de los cuales se excluyeron 2 por no contar con laminillas ni expediente clínico completo. Se seleccionaron laminillas representativas de la lesión sin conocimiento del diagnóstico previo, teñidas con Hematoxilina y Eosina, se evaluaron los siguientes criterios histológicos: Diagnóstico, invasión a la vena renal, invasión a la cápsula y fascia de Gerota, grado nuclear (Sistema de Furhman); localización y tamaño tumoral.



estadio clínico, progresión, metástasis y sobrevida. Se efectuaron reacciones de inmunohistoquímica para bcl-2, CD34 y CD9 (inconcluso a la fecha) con el siguiente método: en portaobjetos previamente silanizados se montaron cortes de 2 A 3 μ m; se secaron de forma horizontal, se desparafinaron y se hidrataron, con recuperación antigénica en horno de microondas a baño María por 5 minutos. Se disminuyó la temperatura colocando la muestra bajo chorro de agua y posteriormente se lavaron en agua corriente. La peroxidasa endógena se inhibió de 10 a 15' a temperatura ambiente, se enjuagaron con agua corriente e incubaron con PBS 10' en cámara húmeda con el anticuerpo primario por 1 hr. a temperatura ambiente y se colocaron durante la noche en refrigeración. Se enjuagaron una a una y se incubaron todas juntas en PBS por 5' y posteriormente con anticuerpos de enlace (Ig biotiniladas) por 30', repitiendo el paso anterior. Se incubaron nuevamente con streptavidina por 30' y se revelaron con DAB durante 5'', la reacción se detuvo enjuagando en agua corriente, se contratiñeron con Hematoxilina de Harris (15 a 20 baños) , se enjuagaron y contrastaron con Carbonato de litio; la deshidratación, aclaramiento y montaje se efectuaron en la forma habitual. Los marcadores utilizados fueron: CD34 como auxiliar en la evaluación de la angiogénesis (cantidad de vasos neoformados por campo de alto poder), se categorizaron de la siguiente manera: categoría 1=0 a 50 microvasos por campo de alto poder, categoría 2= 51 a 100 microvasos por campo de alto poder, categoría 3=101 a 150 microvasos, categoría 4=151 a 200 microvasos, categoría 5=201 a 250 microvasos. El bcl2 se evaluó tomando en cuenta su expresión membranar en las células tumorales.

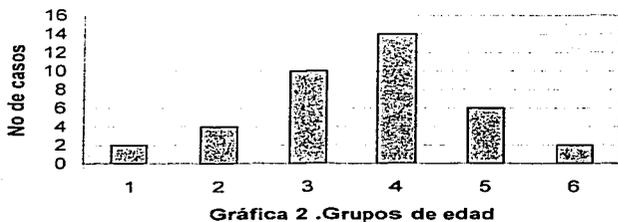
FALLA DE CALIBRE

RESULTADOS

El grupo de estudio consistió en 38 pacientes que cubrieron los requisitos, de los cuales 27 fueron hombres y 11 mujeres (Gráfica 1). El rango de edad vario de 25 años a 79 años, con una media de 52 (Gráfica 2).

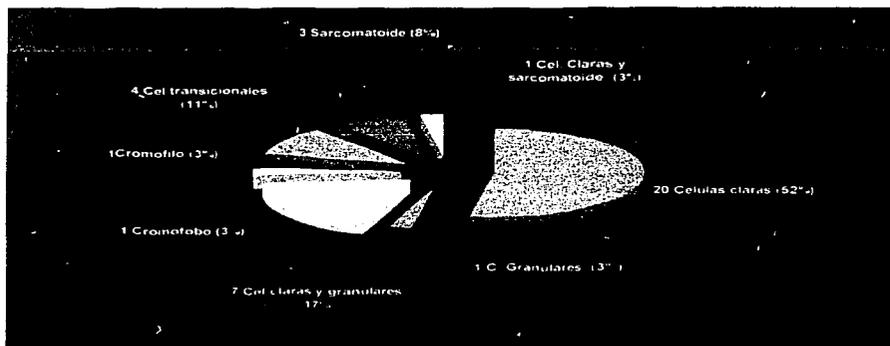


Gráfica 1. Frecuencia por sexo



Gráfica 2. Grupos de edad

TIP
FALLA DE CEMENTO



Gráfica 3. Clasificación histológica de los tumores renales.

El riñón izquierdo se encontró involucrado con mayor frecuencia, con un total de 26 pacientes (68%) en relación al derecho (11 casos correspondientes al 29%). Se sometieron a nefrectomía total 37 pacientes (97%), un caso requirió nefrectomía parcial (3%).



Fig. 1. Apariencia del carcinoma de células renales relativamente circunscrita con áreas de hemorragia.



Fig. 2. El tumor es amarillo oscuro con una combinación de áreas sólidas y quísticas



Fig. 3. Carcinoma de células renales sarcomatoide. El tumor reemplaza casi todo el riñón.

Características histológicas

La frecuencia en cuanto al diagnóstico histológico coincide con lo reportado en la literatura, obteniendo un total de 28 casos con carcinoma de células claras. 20 de tipo convencional que represento el 52% , siete casos presentaban además células granulares (17%) y uno estaba constituido exclusivamente por células granulares (3%). Se estudiaron además cuatro carcinomas uroteliales de pelvis renal (11%), tres más mostraban características sarcomatoides (8%). Solamente se identifico un caso de carcinoma cromófilo (3%), uno mas se diagnosticó como carcinoma cromófilo (3%), y otro como carcinoma de células claras con áreas sarcomatoides (3%). (Gráfica 3). El 32 % presentaba invasión a la vena renal (12 casos). Se encontró invasión a la cápsula renal y / o fascia de Gerota en 66% de los casos. (Gráfica 4).

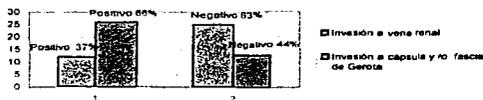
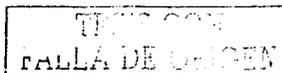


Fig. 4 Invasión a la vena renal

Gráfica 4. Invasión a vena, cápsula y/o fascia de Gerota.

Se evaluó el porcentaje de parénquima renal afectado, la mayoría de los pacientes presentaban afección de más del 50% al momento de la cirugía (Gráfica 5). El 57% de los 38 pacientes (22 casos) eran portadores de neoplasia con grado nuclear Furhman II. 21% (8 casos) a grado nuclear III. 8% (3 casos) a grado nuclear 4, solamente el 3% (1 caso) correspondió a grado nuclear I. Los carcinomas de células transicionales (uroteliales de pelvis renal) se evaluaron utilizando los criterios del consenso de la OMS/ISUP, clasificándose como de bajo grado y alto grado y correspondieron a 3% (1 caso) y 8% (3 casos) respectivamente (Gráfica 6).



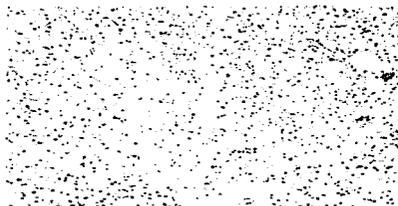


Fig.5 Apariencia microscópica de tumor de
Células renales . Patrón de células claras clásico(X100)

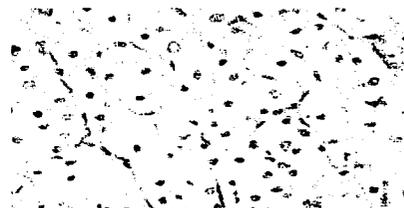


Fig. 6 Carcinoma de células renales cromóforo . bordes
celulares prominente (X400)



Fig. 7 Carcinoma de células renales papilar estroma con
abundantes macrófagos, epitelio de células cuboidales
(X400)



Fig. 8 Tallo fibrovascular del carcinoma de células renales
papilar(X400)



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

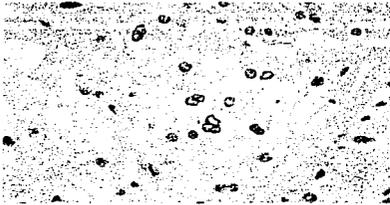
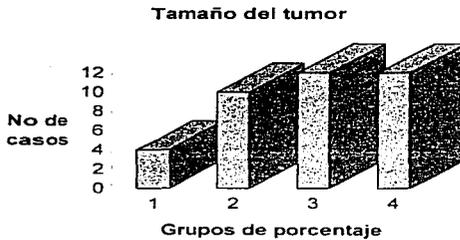


Fig. 9 Carcinoma de células renales granular, células con abundante citoplasma, bordes moderadamente definidos

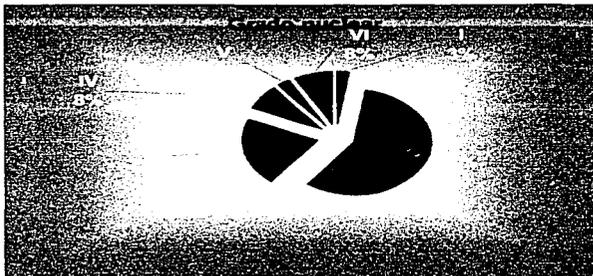


Fig. 10 Fuhrman IV. Núcleos prominentes más de 20µm, multilobulados, nucleolos prominentes.



Gráfica 5. Tamaño del tumor

TPSIS CON
BASS



Gráfica 6. Grado nuclear Furhman y clasificación histopatológica de Tumor de células transicionales.

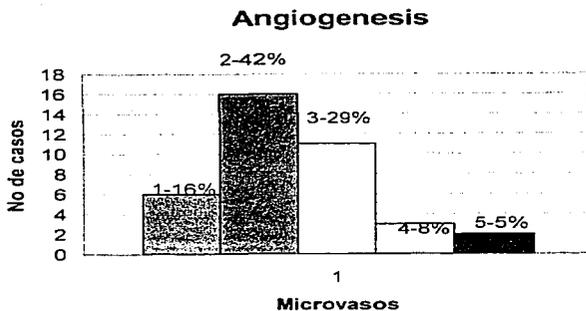
Angiogénesis

El método utilizado para evaluar la angiogénesis fue similar al utilizado en otros tipos histológicos de neoplasias. Los microvasos neoformados se hicieron patentes mediante la reacción de inmunohistoquímica para CD34, se cuantifico su proliferación por campo de alto poder. Los casos se agruparon en 5 categorías según se describió previamente. La mayoría correspondieron a la categoría 2 (de 51 a 100 microvasos), con el 42% (16 pacientes) (Gráfica 7).

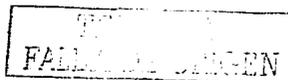




Fig. 11 Microvasos en el carcinoma renal. (CD34).

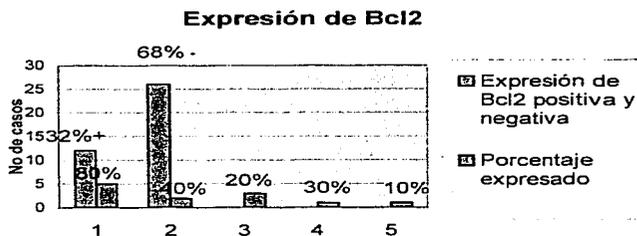


Gráfica 7. Porcentaje de microvasos por campo de alto poder



Expresión de bcl-2

El Bcl2 se expreso en 12 casos (32%), de los cuales 42% (5 casos) fue positivo en el 80% del tejido neoplásico, en el 17% (2 casos) en el 40% del tejido, 25% (3 casos) en el 20% de la neoplasia, en el 8% se expreso en el 30% y el restante 8% en el 10 % del tejido (un caso respectivamente) (Gráfica 8).



Gráfica 8. Expresión de Bcl2 y porcentaje expresado.





Fig. 12 Expresión de Bcl2 en el carcinoma renal (X400).

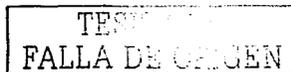
Estadio clínico

De los 38 pacientes estudiados solo dos casos correspondieron a estadio 1, 16 se encontraban en estadio 2, seis en estadio 3 y 14 en estadio 4.

Estadio	TNM	No de casos
Estadio I	T1NoMo	2
Estadio II	T2NoMo	15
Estadio III	T2N1Mo	1
	T3NoMo	8
Estadio 4	T2NoM1	4
	T2N3M0	1
	T2N3M3	1
	T4NoMo	4
	T4N2M1	1
	T4NoM2	1

DISCUSION

El carcinoma de células renales es un tumor que ocurre en aproximadamente 3% de las neoplasias de los adultos, el tamaño, el grado nuclear, se ha reportado como factor pronóstico. La invasión a la vena renal permanece controversial (16,17,19). En los pacientes que nosotros estudiamos todos aquellos que tuvieron invasión a la vena renal estuvieron relacionados con las metástasis, sin embargo el desarrollo del tumor es impredecible. En los últimos tiempos la angiogénesis se a relacionado como parte del crecimiento de tumores sólidos, la proliferación de vasos nutre y oxigena a las células tumorales para su crecimiento, reportes recientes atribuyen la invasión microvascular y la angiogénesis en la sobrevida de los pacientes con carcinoma de células renales. Se ha relacionado con metástasis, en nuestro estudio no fue la excepción los pacientes que tuvieron más microvasos por campo de alto poder (X400), estuvieron relacionados con metástasis. Lo máximo de microvasos encontrados fue de 215 el paciente se encontraba en un estadio T2N0M0 y tubo progresión a T2N3M3. A 8 años del diagnóstico el paciente se encuentra con actividad tumoral en el riñón contralateral, pulmones y parotida. El grado nuclear que predomina fue II el cual no estuvo relacionado con metástasis Se han relacionado con el pronostico marcadores como Bcl2 y P53. El primero como gen antiapoptótico, el segundo como gen supresor de cáncer. En nuestro estudio solamente dos de los pacientes que expresaron Bcl2 en el 80% del tejido presentaron metástasis.



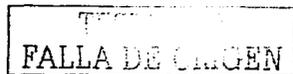
CONCLUSIONES

De lo anterior podemos concluir que el tamaño del tumor al momento del diagnóstico es el factor más importante en la sobrevida del paciente que el grado nuclear. Sin embargo este último relacionado con la angiogénesis tiene una sensibilidad mayor para poder ser utilizados como valores pronósticos. El Bcl2 en nuestro estudio se expresó en pocos casos, y el porcentaje del tejido expresado vario de 10 a 80%, por lo que este probablemente no sea un buen método como factor predictivo.

TRUJILLO
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

- 1.- Delahunt B Histopathologic Prognostic Indicators for Cell Carcinoma.Seminars in diagnostic pathology 1998;15:68-76.
- 2.- Eble JN. Recommendations for examining and reporting tumor bearing kidney specimens from adults. Seminars in diagnostic pathology, 1998, 15:77-82
- 3.- Hayes DF, Designing tumor marker studies. Will the results provide clinically useful information?. Arch Pathol Lab med. 2000 124:952-956
- 4.-Huang CL, Kohno N, Ogawa E, Adachi M, Taki T and Miyake M. Correlation of reduction in MRP-1 /CD9 and KAL1/CD82 expression with recurrences in breast cancer patients. AJP 19998, 153:973-983
- 5.-Humphrey PA. Clear cell neoplasms of the urinary tract and male reproductive system.Seminars in diagnostic pathology. 1997, 14:240-252
- 6.- Ikeyama S, Koyama M, Yamaoko M, Sasada R and Miyake M. Suppression of cell motility and metastasis by transfection with human motility-related protein (MRP -1/CD9) DNA. J.Exp.Med. 1993. 177:1231-1237
- 7.-Jamil F, Peston D, and Shousha S. CD9 anmunohistochemical staining of breast carcinoma: unlikely to provide useful prognostic information for routine use. Hystopathology 2001, 39:572-577
- 8.- Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Deshpandé A, Menon M and Amin MB. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. J. Urol. 1999 162:1277-1281
- 9.-Kuroda N Inoue K, Guo l, Miyazaki E and col. Expression of CD9/motility-related protein 1 (MRP-1) in renal parenchymal neoplasms: consistent expression in papillary and chromophobe renal cell carcinomas. Hum Pathology 2001, 32:10
- 10.-Kusukawa J, Ryu F, Kameyama T, Mekada E. Reduced expression of CD9 in oral squamous cell carcinomas. CD9 expression inversely related to high prevalence of lymph. Nod. Metastasis. Joral Pathol. Med 2001.30:73-9



- 11.-Miyake M, Koyama M, Ikeno M and Ikeyama S. Identification of the motility-related protein (MRP-1), recognized by monoclonal antibody M31-15, which inhibits cell motility. *J. Exp. Med.* 1991, 174: 1347-1354
- 12.-Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic Utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma. *Cancer.* 2000, 89:604-614
- 13.-Nakamura Y, Iwamoto R and Mekada Eisuke. Expression and distribution of CD9 in myelin of the central and peripheral nervous systems. *AJP* 1996, 149:575-583
- 14.-Sakai N, Baba M, Nagasima Y, Kato Y, Hirai K, Kondo K, et. Al. SPARC expression in primary Human Renal Cell carcinoma: overexpression of SPARC in sarcomatoid renal carcinoma. *Human Pathology.* 2001, 32:1064-1070
- 15.-Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM and Walter MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: toward unification of a classification system. *J. Urol.*, 1999.162:1246-1258

TECNOLOGIA
FALLA DE CALGEN