

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES**

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

**SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO “DR. ERNESTO RAMOS BOURS”**

**DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO DE TUMORES RENALES EN
EL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DEL
ESTADO EN EL PERIODO 2000-2005**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA

DRA. WENDOLYN FLORES SOTO

ASESOR

DR. ROBERTO DE LEÓN CABALLERO

HERMOSILLO, SONORA.

FEBRERO 2007



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
"Dr. Ernesto Ramos Bours"

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

AUTORIZACIÓN

Dr. Gustavo Nevárez Grijalva
Director Médico

Dr. Joaquín Sánchez González
Jefe de la División de Enseñanza y Capacitación

Dr. Minor Raúl Cordero Bautista
Profesor Titular

Dr. Roberto de León Caballero
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica

Profesor Miguel Norzagaray Mendivil

Dra. Wendolyn Flores Soto
Residente de Anatomía Patológica

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mi familia por todo su apoyo incondicional durante todos mis años de formación profesional.

A mis maestros: Dr. Roberto de León Caballero, Dr. Minor Raúl Cordero Bautista, Dr. Jorge Platt García, Dra. Carmen Zamudio Reyes y a la Dra. Emma Ruiz López, que gracias a su experiencia, tiempo, dedicación y paciencia nos enseñaron a ser mejores seres humanos, profesionistas dedicados y con principios éticos.

A mis compañeros y amigos de especialidad que fueron mi familia en este ciclo de mi vida.

ÍNDICE

Introducción.....	4
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	5
1.1. Embriología del riñón.....	5
1.2. Anatomía del riñón.....	5
1.3. Histología del riñón.....	8
1.4. Inmunohistoquímica normal.....	9
1.5. Tumores renales en adultos.....	10
1.6. Epidemiología.....	10
1.7. Etiología.....	11
1.8. Características clínicas.....	12
1.9. Clasificación de los tumores renales.....	13
1.10. Estadio clínico.....	14
1.11. Tipos histológicos de tumores renales.....	14
1.12. Grado nuclear de los carcinomas renales.....	21
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
2.1. Planteamiento del problema.....	22
2.2. Justificación.....	22
2.3. Objetivo.....	22
2.4. Hipótesis.....	23
2.5. Tipo de investigación.....	23
2.6. Tamaño de la muestra.....	23
2.7. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	23
2.8. Descripción general del estudio.....	24
2.9. Análisis estadístico.....	25
CAPÍTULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	33
3.1. Resultados.....	33
3.2. Discusión.....	35
3.3. Recomendaciones.....	37
Bibliografía.....	38

INTRODUCCIÓN

La incidencia de los diferentes tipos de carcinomas varía en las diferentes regiones geográficas y poblaciones. El carcinoma de células renales representa el 3% de todas las neoplasias malignas a nivel mundial, tiene una mayor prevalencia en países industrializados y una menor frecuencia en Sudamérica y Asia probablemente por factores ambientales y su diagnóstico representa un reto para el clínico dado que a pesar de los avances en la clasificación y tratamiento el pronóstico a corto plazo de los estadios avanzados es pobre, por lo que el objetivo de este estudio es revisar las piezas de nefrectomía con el diagnóstico de tumor renal en un periodo de seis años y definir las características de los diferentes tipos histológicos de las neoplasias renales según las clasificaciones más recientes, para ello se revisaron 109 nefrectomías en un periodo de 6 años y se encontraron 25 casos realizadas con el diagnóstico de tumor, en cada una de ellas se registraron aspectos clínicos, microscópicos y microscópicos de las lesiones.

Por medio de los criterios diagnósticos emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encontraron de 25 pacientes con nefrectomía por tumor 17 (68%) correspondieron a Carcinoma de Células Claras, 2 (8%) a Carcinoma Papilar, 2 (8%) a Carcinoma Cromóforo, 1 (4%) a Carcinoma No Clasificable, 1 (4%) a Oncocitoma, 1 (4%) a Tumor Mixto Epitelial y Estromal y solo 1 (4%) caso de carcinoma multicéntrico de dos tipos histológicos en un periodo de 6 años.

De acuerdo a estos resultados observamos que la frecuencia de los diferentes tipos histológicos de tumores renales encontrados es semejante a la reportada en la literatura, sin embargo, la incidencia del carcinoma renal en el estado de Sonora es mayor a la encontrada en el resto de la República y parece corresponder más con la de los países industrializados.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.

1.1. EMBRIOLOGÍA DEL RIÑÓN.

El riñón humano se origina en los nefrotomas, una profusión longitudinal del mesénquima primitivo situado en forma lateral a los somitas. Tiene 3 estadios sucesivos reconocidos que de cefálico a caudal son el pronefros, el mesonefros y el metanefros. El riñón humano se forma a partir del metanefros alrededor de los 28 días de gestación.

El mesonefros se desarrolla como una serie de cordones sólidos que se canalizan para formar túbulos y entran en el conducto mesonéfrico, cada túbulo primitivo se indenta y recibe una rama de la aorta para formar los glomérulos, estas nefronas aparecen primero ventralmente y se desarrollan nuevas en sentido caudal progresivamente, finalmente el mesonefros primitivo involuciona y termina solo como un componente paraovárico en la mujer y parte del sistema excretor del testículo en el hombre. (1)

1.2 ANATOMÍA DEL RIÑÓN.

El riñón humano adulto tiene forma de frijol, está localizado en el espacio retroperitoneal lumbar a nivel de las vértebras T-12 a L-3; en promedio, cada riñón adulto tiene 12cm de largo, 6cm de ancho y 2.5cm de espesor. En el sexo masculino el peso varía de 125 a 170 gramos y en el femenino es de 115 a 150 gramos. Está compuesto de unidades funcionales (nefronas) independientes fusionadas para formar 8 lóbulos, cada uno compuesto de una pirámide con un manto cortical adyacente. La superficie convexa externa del riñón esta cubierta por una cápsula compuesta por una capa fibroblástica delgada interna y una capa gruesa externa colagenosa. La cápsula renal esta cubierta por grasa que a su vez se rodea por

tejido conectivo retroperitoneal llamado fascia de Gerota perirrenal. El seno o hilio renal está localizado a nivel medial, es una estructura cóncava, la vía mayor de diseminación tumoral y un sitio importante para evaluar extensión tumoral; contiene los cálices renales, porciones variables de la pelvis y las estructuras vasculares y neurales que abastecen al riñón, están rodeados por un tejido conectivo ricamente vascularizado contiguo a la grasa perirrenal. La característica mas interesante del seno renal es la falta de cápsula que separe al riñón de la grasa perirrenal. La vasculatura del riñón normal es variable, la mayoría de los riñones tienen una arteria y venas únicas que se ramifican en el seno renal y se distribuyen en el parénquima de tal manera que cada nefrona es una unidad funcional autocontenida con su propio suministro de sangre y sistema de filtración. (1, 21)

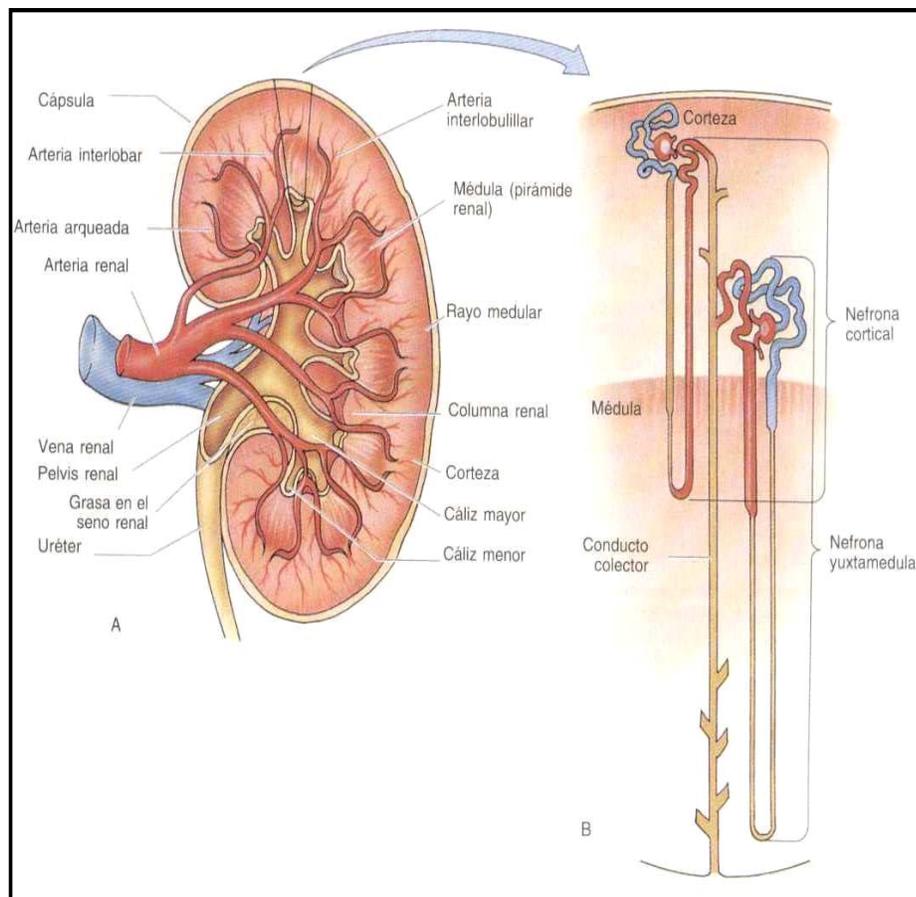


Figura 1: A. Anatomía riñón donde se observa la corteza, la médula, el hilio renal, la pelvis y los vasos sanguíneos. B. La nefrona con el glomérulo, los túbulos proximal y distal y el asa de Henle. (4)

El aspecto macroscópico de la superficie de corte del riñón es característica, la corteza tiene 0.7 a 1cm de grosor y es fácilmente distinguible de la médula por su configuración, posición y color. Las prolongaciones de tejido cortical entre las pirámides medulares son conocidas como columnas de Bertin. La observación cuidadosa muestra el arreglo radia de los rayos medulares, estos rayos están compuestos por conductos colectores, los trayectos rectos de los túbulos proximales y distales y los vasos sanguíneos rectos. (1)



Figura 2: Aspecto macroscópico de la superficie de corte del riñón con la corteza, medula, las columnas de Bertini. (5)

1.3 HISTOLOGÍA DEL RIÑÓN

Cada riñón contiene 1 a 2 millones de nefronas. El parénquima renal normal consiste en cuatro partes: vasos sanguíneos, glomérulos, túbulos e intersticio. Los vasos sanguíneos son estructuralmente similares a los del resto del organismo. Los glomérulos son estructuras complejas compuestas por endotelio especializado, epitelio y células mesangiales arregladas alrededor de una membrana basal gruesa. El aparato yuxtaglomerular es una estructura compuesta de fibras e músculo liso, células del mesangio extraglomerular y la mácula densa del túbulo distal y se encuentra en el polo vascular del glomérulo. El sistema tubular inicia en el polo urinario y termina en la papila renal, se divide en túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y túbulo colector. El túbulo proximal está compuesto de una porción recta y otra contorneada, está revestido por células columnares altas con citoplasma acidofílico rico en estructuras necesarias para el transporte activo de fluidos (microvellosidades, vacuolas endocíticas, mitocondrias). El asa de Henle tiene una

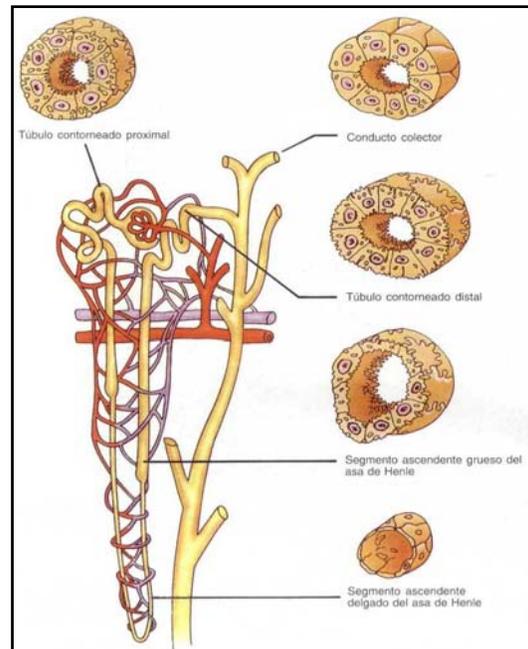
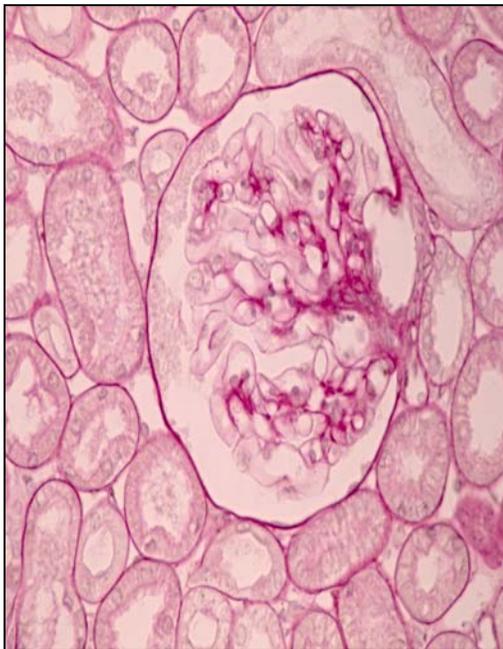


Figura 3: Aparato yuxtaglomerular, tinción de PAS (5).

Figura 4: Sistema tubular, túbulo contorneado distal, túbulo contorneado proximal, asa de Henle y túbulo colector (4).

porción delgada descendente y una gruesa ascendente con células cuboidales y columnares, con cantidades variables de organelos y microvellosidades. El túbulo distal es más estrecho y corto que el túbulo proximal, tiene menos organelos y microvellosidades, contiene células especializadas de la mácula densa del aparato yuxtaglomerular. El conducto colector consiste de células cuboidales con citoplasma acidofílico pálido y núcleos centrales, puede tener gránulos de lipofusina prominentes, los conductos colectores se unen para formar los conductos terminales de Bellini, 10 a 20 de ellos se abren en el área cribosa de la papila medular, el intersticio es más un espacio que una estructura, se visualiza solo cuando es anormal y contiene células intersticiales especializadas y elementos de tejido conectivo. (1)

1.4 INMUNOHISTOQUÍMICA NORMAL

Los estudios de inmunohistoquímica indican que la composición antigénica de la nefrona varía considerablemente dentro de diferentes regiones, la expresión de citoqueratinas (CK) de alto peso molecular como la CK34βE12 está confinada al urotelio. En contraste las citoqueratinas 19, 8 y antígeno de membrana epitelial se expresan en los conductos colectores, túbulos distales y urotelio, mientras que los túbulos proximales son solo focalmente reactivos a estos marcadores. La CK 18 está presente en todos los componentes epiteliales de la nefrona excepto el glomérulo y

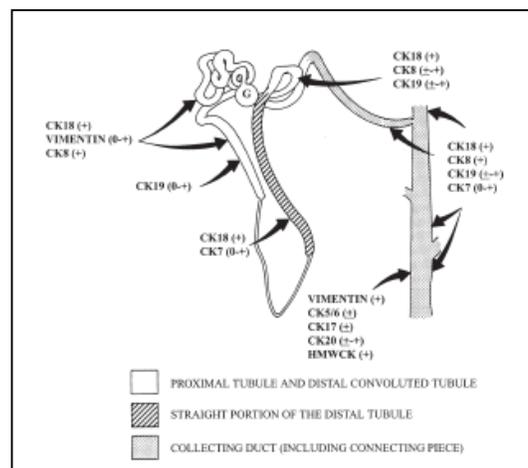


Figura 5: Distribución de citoqueratinas (CK) y vimentina, en la nefrona y el sistema colector. (6)

la citoqueratina 20 no se expresa en la nefrona, la expresión de citoqueratina 7 dentro del riñón es característica, es expresada fuertemente en los conductos colectores y algunas células de los conductos distales, y focalmente en los proximales. El marcador WT1 se expresan en el desarrollo del riñón in útero y persiste su expresión en el abulto en los podocitos glomerulares. (1, 6)

1.5 TUMORES RENALES EN ADULTOS

Las neoplasias de células renales son tumores que se originan del riñón y que tienen diferenciación completa o parcial hacia estructuras tubulares renales maduras. (2, 3)

1.6 EPIDEMIOLOGÍA

Los carcinomas de células renales cuentan por el 3% de las neoplasias malignas en adultos a nivel mundial, todos los carcinomas de células renales son malignos, en los estados unidos se presentan 35,000 casos nuevos al año y la incidencia está incrementándose aparentemente (1). El carcinoma renal se presenta en todos los grupos étnicos y las áreas geográficas, la mayor incidencia está reportada al norte de Europa y en Norteamérica, y la menor en los países asiáticos y áreas de Centro y Suramérica (8,9). En México (7) representa el 1.5% de las neoplasias malignas en adultos. El estado de sonora tiene una incidencia del El sexo masculino se afectan más que las mujeres en un índice de 1.5 a 1 reportados en la literatura que y es similar a la frecuencia en México. La incidencia también se incrementa con la edad con un pico en la sexta década de la vida y una media de 55 años de edad.

Tumores renales en México (7)

	2000	2001	2002
Femenino	615* (1.0%)**	705 (1.0%)	722 (1.0%)
Masculino	787 (2.5%)	872 (2.4%)	938 (2.4)
Total	1,402 (1.5%)	1577 (1.5%)	1660 (1.5)

*Número de casos

**Por ciento del total anual

Tumores renales 2002

	<i>México</i>	<i>Edo. Sonora</i>
Femenino	722 (1.0%)	20 (2.7)
Masculino	938 (2.4)	39 (3.55)
Total	1660 (1.5)	59 (3.5)

1.7 ETIOLOGÍA

1.7.1 Agentes Físicos.

Las neoplasias renales se han estudiado por varias décadas, pero su etiología e histogénesis permanecen oscuras, a lo largo de los años se han acuñado diferentes términos para ellas como el de “hipernefoma” por Grawitz para nombrar al subtipo de células claras por que se creía que su origen era de tejido suprarrenal heterotópico en el riñón, estudios recientes indican la diferenciación hacia estructuras tubulares renales, pero en la mayoría de los casos la porción exacta de la nefrona involucrada es difícil de confirmar. Se ha asociado a la exposición de agentes químicos como el Cadmio. El factor etiológico conocido mas importante son los derivados del tabaco (10) ya sea fumado o masticado; los fumadores se considera que tienen un riesgo aumentado de 2 a 2.5 veces mas veces de presentar carcinoma renal que los no fumadores; también se han identificado la hipertensión y la obesidad como factores de riesgo; y disminuyen el riesgo la dieta rica en frutas y verduras.(1)

1.7.2 Anormalidades Genéticas.

Los estudios citogenéticos de las neoplasias renales demuestran anormalidades en la mayoría de los tipos tumorales, las alteraciones genéticas y cromosomales tienden ha estar asociadas con patrones histológicos específicos (11,12,13). La mayoría de los carcinomas tienen múltiples aberraciones pero en general muestran una delección terminal en el brazo corto de uno de los dos cromosomas 3 homólogos. Las

anormalidades genéticas y cromosomales se encuentran únicamente en las células tumorales. También se han encontrado genes supresiones adicionales asociados con carcinoma renal de células claras familiar y no familiar en el cromosoma 3. El carcinoma papilar muestra mas comúnmente trisomías de los cromosomas 7 y 17. El carcinoma cromóforo tiene monosomías que involucran los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13 y 17. Las alteraciones del carcinoma de conducto colector son poco estudiadas e involucran los cromosomas 1, 6, 8, 14, 15, 21 y 22. El carcinoma de células renales esta comúnmente asociado con otras lesiones renales, como son: malformaciones renales, hemihipertrofia, situs inversus totalis, riñones supernumerarios y teratomas, se asocia con leucemia de células peludas, riñón poliquístico adquirido y hereditario, y pacientes con falla renal crónica que no han sido dializados, también hay una incidencia aumentada en la esclerosis tuberosa.(1)

1.8 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de los casos son asintomáticos, los tumores están confinados al riñón por largos periodos de tiempo y no causan cambios en la estructura o función que ocasionen síntomas. La triada clásica de dolor, hematuria y masa palpable indica enfermedad avanzada; la hematuria se reporta en 6 a 83% de los casos y es usualmente macroscópica, el dolor en 20 a 45% de los casos se presenta por distensión de la cápsula o tracción de las estructuras perinéfricas por el mismo tumor y la masa palpable se encuentra en 6 a 48% de los casos; también hay síntomas inespecíficos como son fiebre, pérdida de peso, fatiga, náusea, vómito y neuropatía que se presentan con mas frecuencia que la triada clásica; hasta el 30% de los pacientes inician con signos y síntomas de enfermedad metastásica. En su mayor parte se encuentran como hallazgo en un procedimiento radiológico indicado por otras causas como son el ultrasonido o la tomografía. (1, 14)

1.9 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES RENALES

La clasificación de los tumores renales ha mejorado con el uso de la inmunohistoquímica, microscopía electrónica, citogenética y genética molecular (15, 16, 17, 18). La clasificación mas reciente fue modificada en el 2004 de la original de 1997 por la Organización Mundial de la Salud. (2, 20)

Renal cell tumours		Haemangiopericytoma	9150/1
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3 ¹	Osteosarcoma	9180/3
Multilocular clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Angiomyolipoma	8860/0
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Epithelioid angiomyolipoma	
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Leiomyoma	8890/0
Carcinoma of the collecting ducts of Bellini	8319/3	Haemangioma	9120/0
Renal medullary carcinoma	8319/3	Lymphangioma	9170/0
Xp11 translocation carcinomas		Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Carcinoma associated with neuroblastoma		Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma		Schwannoma	9560/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Solitary fibrous tumour	8815/0
Papillary adenoma	8260/0		
Oncocytoma	8290/0	Mixed mesenchymal and epithelial tumours	
		Cystic nephroma	8959/0
Metanephric tumours		Mixed epithelial and stromal tumour	
Metanephric adenoma	8325/0	Synovial sarcoma	9040/3
Metanephric adenofibroma	9013/0		
Metanephric stromal tumour	8935/1	Neuroendocrine tumours	
		Carcinoid	8240/3
Nephroblastic tumours		Neuroendocrine carcinoma	8246/3
Nephrogenic rests		Primitive neuroectodermal tumour	9364/3
Nephroblastoma	8960/3	Neuroblastoma	9500/3
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1	Phaeochromocytoma	8700/0
Mesenchymal tumours		Haematopoietic and lymphoid tumours	
Occurring Mainly in Children		Lymphoma	
Clear cell sarcoma	9044/3	Leukaemia	
Rhabdoid tumour	8963/3	Plasmacytoma	9731/3
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1		
Ossifying renal tumour of infants	8967/0	Germ cell tumours	
Occurring Mainly in Adults		Teratoma	9080/1
Leiomyosarcoma (including renal vein)	8890/3	Choriocarcinoma	9100/3
Angiosarcoma	9120/3		
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Metastatic tumours	
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3		

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (808) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

Figura 6: Clasificación Neoplasias Renales, Organización Mundial de la Salud, 2004.

casos. Macroscópicamente la mayoría son solitarios sin una localización preferente en la corteza renal, con frecuencia igual de ambos lados, cuando son múltiples lo mas frecuente es un carcinoma con adenoma papilar, son multicéntricos en el mismo lado hasta el 4% y bilaterales en 0.5 a 0.3%, se asociado a síndromes diversos como la enfermedad de von Hippel-Lindau, se presenta como una masa redondeada que puede salir de la corteza renal, la interfase entre el tumor y el riñón adyacente usualmente no esta encapsulada pero si bien delimitada con un margen empujante, el tamaño no es un determinante de malignidad y todos los tumores de células claras

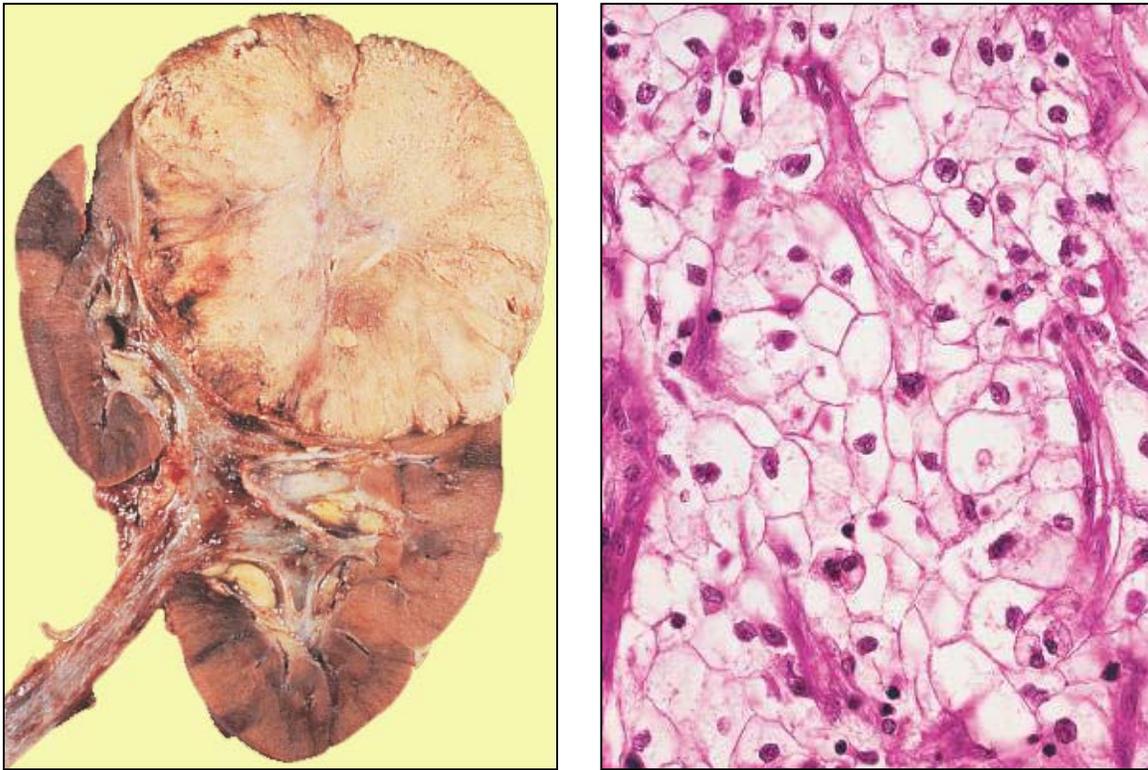


Figura 8: Carcinoma de células claras, aspecto macroscópico, tumor intraparenquimatoso que abarca corteza y medula con ruptura de la cápsula. (3)

Figura 9: Carcinoma de células claras, aspecto microscópico, células de citoplasma amplio y claro de borde bien definidos en grupos sólidos con una fina red capilar. (3)

son malignos; los tumores con un elemento no papilar de células claras se incluyen en este grupo de acuerdo a la clasificación; pueden tener áreas de necrosis, degeneración quística, hemorragia y calcificaciones, tienen un color dorado característico por el alto contenido de lípidos de las células tumorales. Microscópicamente las células están interpuestas en una red capilar con vasos sanguíneos abundantes de pared delgada que resulta en el patrón sinusoidal trabecular característico del carcinoma de células claras, los lípidos se disuelven en el proceso y le da la apariencia clara citoplásmica con una membrana celular distintiva, la grasa se puede identificar con tinciones de rojo oleoso y sudan IV en tejido en fresco y el glucógeno se observa con PAS. En 4-5% de los carcinomas de células claras tienen áreas con morfología rabdoide lo que es menos frecuente en el papilar y cromóforo. Puede crecer en varios patrones arquitecturales como sinusoidal, en nidos, alveolar, tubular, acinar, tubulopapilar. El nucleolo está presente dependiendo del grado de diferenciación y varía desde ausente a bizarro. Otros cambios poco frecuentes incluyen calcificación, osificación, inflamación y granulomas tipo sarcoides. La composición antigénica es variable, generalmente son positivos a citoqueratinas de bajo peso molecular, CK AE1, Cam5.2, y vimentina.

1.11.2 Carcinoma de células claras quístico multilocular.

Una variante de células claras (subtipo), en el que se observan amplios quistes dilatados y revestidos por células claras características (2), los septos son fibrosos o hialinizados, agregados nodulares de células claras, los criterios diagnósticos incluyen 1 crecimiento como una masa expansiva rodeada por una pseudocápsula fibrosa, 2 tumor compuesto por quistes y septos con nódulos expansivos sólidos y 3 agregados de células claras dentro de los septos. (2)

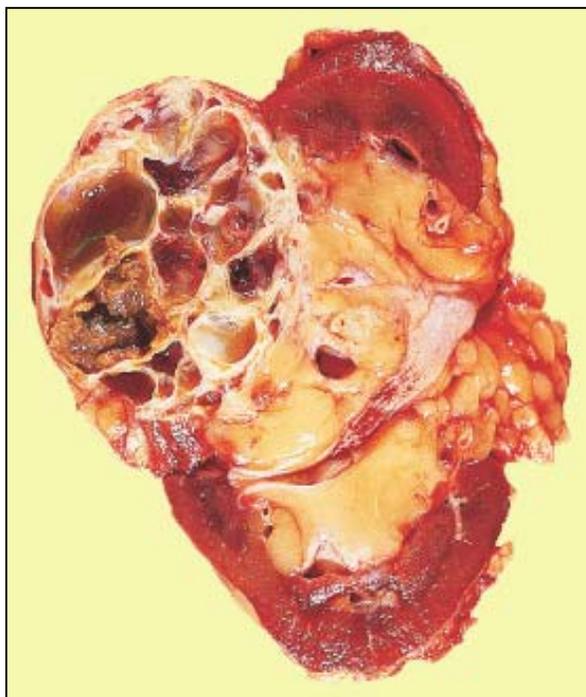


Figura 10: Carcinoma de Células Claras quístico multilocular, aspecto macroscópico, lesión bien delimitada compuesta de espacios quísticos amplios. (3)

1.11.3 Carcinoma papilar

Es un tumor parenquimatoso maligno dentro de una arquitectura papilar o tubulopapilar (2), representa el 10-15% de los tumores renales, macroscópicamente tienen tamaño variable, son bien delimitados y excéntricos en la corteza, hasta el 80% están confinados a la corteza, la superficie de corte varía de gris claro a amarillo dorado, tienen hemorragia y necrosis en dos tercios de los casos, se asocian con más frecuencia a adenomas corticales y a multicentricidad, microscópicamente están casi siempre rodeados por una cápsula fibrosa y formados por una sola capa o varias capas pseudoestratificadas de células en tallos fibrovasculares, el tumor es enteramente papilar pero puede haber túbulos dando un aspecto en la vista panorámica, el tallo tiene macrófagos espumosos característicos, los tallos son gruesos y hialinizados, el tumor puede tener necrosis, calcificaciones psammomas y secreción de mucinas. Hay dos subtipos morfológicos, el tipo 1

tiene células pequeñas con escaso citoplasma pálido y basófilo, núcleos pequeños y nucleolo inconspicuo, con abundantes macrófagos y cuerpos de psammoma, el tipo 2 tiene células grandes con citoplasma acidófilo abundante con núcleos grandes con nucleolo prominente. Se puede encontrar en hereditarios asociados a la translocación Xp11.2. Es positivo a los mismos marcadores del carcinoma de células claras además de CD9 y CD10.

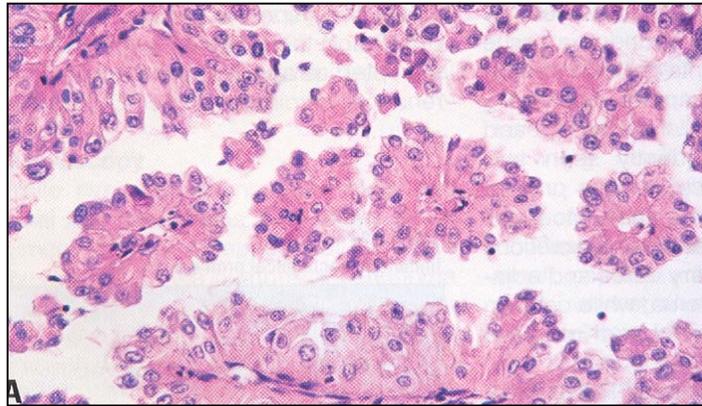


Figura 11: Carcinoma papilar, tallos delgados revestidos por una sola capa de células columnares con atipia moderada. (2)

1.11.4 Carcinoma cromóforo

Se caracteriza por células pálidas grandes con membranas celulares prominentes de tipo planta (2). Representa el 5% de los tumores renales Macroscópicamente son lesiones que varían de 2-22cm, solitarias bien circunscritas, de color amarillo pálido o café. Microscópicamente existen dos patrones de crecimiento el clásico y el eosinofílico, los cuales se disponen en nidos o trabéculas, con formación de túbulos, y presencia de cuerpos de psammoma; el tipo clásico esta arreglado en septos largos, tienen aspecto acidofílico pálido con acidofilia periférica intensa y bordes celulares con aspecto grueso tipo planta, el núcleo no aparece por el gran tamaño de la celular, hay un halo perinuclear característico, el núcleo es irregular y puede ser binucleado, la variante eosinofílica esta compuesta únicamente por células intensamente eosinófilas con membranas celulares prominentes, núcleos redondos

uniformes y halos perinucleares; las vesículas del citoplasma tiñen con hierro coloidal, con frecuencia se observa un cambio sarcomatoide. Es positivo a CK7, CK14 y antígeno de membrana epitelial y negativo a vimentina.

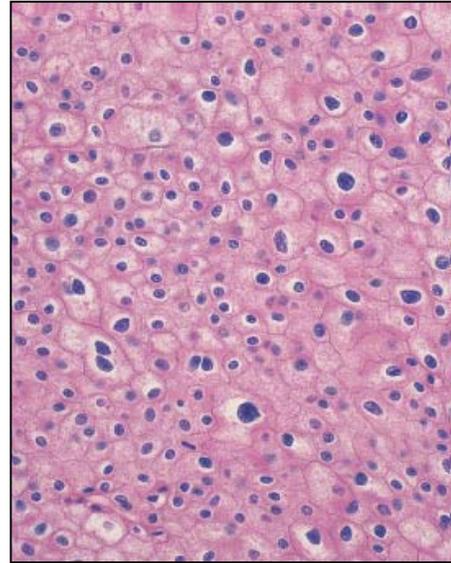
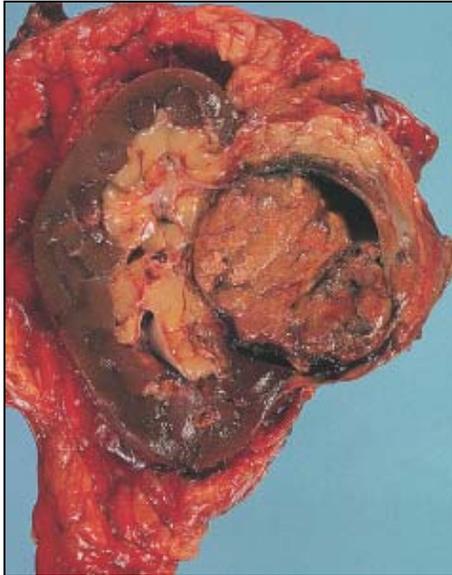


Figura 12: Carcinoma cromóforo, tumor bien delimitado a nivel del hilio de color amarillo dorado y aspecto sólido (3)

Figura 13: Carcinoma cromóforo, células de citoplasma eosinófilo, membranas celulares gruesas, halo perinuclear y binucleación.

1.11.5 Carcinoma no clasificable

Es una categoría diagnóstica que debe ser asignada cuando los carcinomas no cumplan las características de alguna de las otras categorías. Este fenómeno se presenta en 6-7% de los casos, la dificultad no estriba en que sean indiferenciados sino porque tienen características que podrían aplicarse en más de una categoría, las dificultades más frecuentes son separar el carcinoma papilar con células claras de áreas pseudopapilares, carcinoma células claras de cromóforo, otras dificultades son carcinomas de alto grado o carcinomas sarcomatoides que se comportan con un curso agresivo. (1,2)

NEOPLASIAS BENIGNAS

1.11.6 Tumor mixto epitelial y estromal.

Es una neoplasia renal compleja compuesta de elementos epiteliales y estromales (2). Son mas comunes en el sexo femenino que le masculino. Histológicamente tienen una cápsula de músculo liso, con áreas estromales fusiformes de celularidad variable y el componente epitelial formando túbulos inmaduros con dilatación quística, las células varían de cuboidales a columnares con cilios o mucina; ninguno de los dos componentes debe tener atipia citológica significativa.

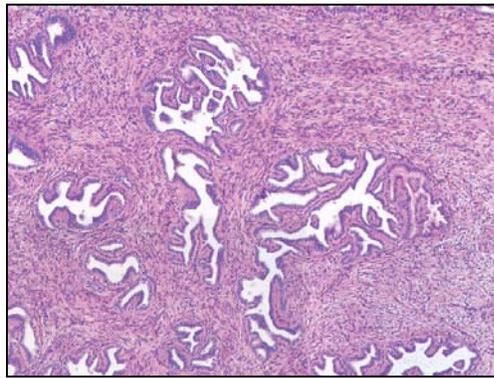


Figura 14: Tumor mixto epitelial y estromal, estroma celular y compacto con glándulas complejas de epitelio sin atipias. (2)

1.11.7 Oncocitoma

Es una neoplasia epitelial benigna compuesta de células grandes con citoplasma eosinófilo rico en mitocondrias. Macroscópicamente son bien circunscritos, no encapsulados con una cicatriz central característica. Microscópicamente está compuesta de nidos sólidos, acinos, túbulos o microquistes , las células son redondas o poligonales con citoplasma granular eosinófilo intenso, núcleos redondos centrales de cromatina homogénea, y nucleolo pequeño y central.

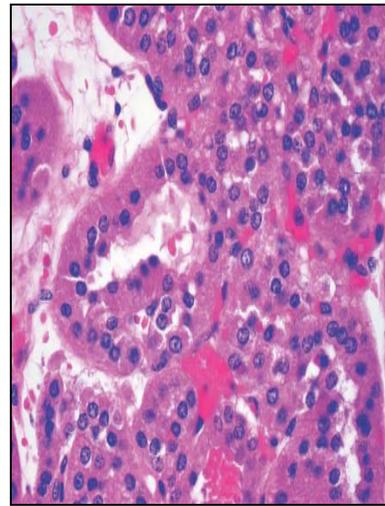


Figura 15: Oncocitoma, cicatriz central blanquecina característica.

Figura 16: Oncocitoma, células oncócicas en patrón acinar, citoplasma eosinófilo intenso, núcleos redondos centrales sin atipias.

1.12 GRADO NUCLEAR DE LOS CARCINOMAS DE CÉLULAS RENALES

Se utiliza la clasificación de Fuhrman para definir el grado nuclear, es considerada uno de los factores pronóstico mas importante, anteriormente se aplicaba solo al carcinoma de células claras pero se ha demostrado su utilidad tanto en el carcinoma papilar como el cromóforo (22, 23, 24).

Grade	Features
Grade 1	Round uniform nuclei approximately 10 μm in diameter with very small or absent nucleoli
Grade 2	Slightly irregular nuclear contours and diameters of approximately 15 μm with nucleoli visible at $\times 400$
Grade 3	Moderately to severely irregular nuclear contours and diameters of approximately 20 μm , with large nucleoli visible at $\times 100$
Grade 4	Nuclei similar to grade 3 but also multilobular, multiple, or bizarre nuclei and heavy clumps of chromatin

CAPITULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuales son los tipos histopatológicos de tumores renales diagnosticados por nefrectomía en el Hospital General del Estado?

2.2 JUSTIFICACIÓN

Durante las ultimas dos décadas se han hecho avances significativos en el diagnostico, clasificación, estadio y tratamiento de los pacientes con carcinomas renales, que ha incremento la sobrevida de selecto grupo de pacientes y cambio en general en la historia natural de la enfermedad, aun así, a pesar de los avances en la terapia inmunológica y biológica la tasa de respuesta en pacientes con carcinoma de células renales metastásico permanece en el 15 a 20% (8). Su diagnostico histopatológico es de gran valor (31) ya que es crucial para determinar factores pronostico como son: el tipo histológico (25), tamaño del tumor (26), estadio patológico, invasión a la cápsula(28), permeación vascular linfática (invasión a la vena renal) (27), presencia de necrosis (30) que determinaran el etapa clínica (29) y son la base para la toma de decisiones respecto al tratamiento del paciente.

2.3 OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

- Identificar en material de nefrectomías los tipos histológicos de tumores renales

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Recopilar los datos clínicos, aspecto macroscópico y microscópico de los tumores renales.
- Clasificar los tumores con el sistema TNM.
- Determinar el grado nuclear.

2.4 HIPÓTESIS

Los tumores renales encontrados en el servicio de patología del Hospital General del Estado son semejantes clínica, macroscópica y microscópicamente a aquellos reportados en la literatura.

2.5 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

2.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los casos con nefrectomía de los archivos del departamento patología de el Hospital General del Estado durante el periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2005.

2.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todas las piezas de nefrectomía con tumor recibidas en el servicio de patología del HGE del 2000 al 2005.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Casos localizados en la región renal y que no sean originarios de riñón.
Ej. Tumores de glándula suprarrenal.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Casos cuyos expedientes no presenten congruencia clínica, ilegibles e incompletos.
- Casos sin registro de edad y/o sexo.
- Laminillas mal conservadas (rotas, mal teñidas, artefactos que impidan su interpretación).

2.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisó en forma retrospectiva todos los casos de nefrectomía de los archivos de patología del Hospital General del Estado de Sonora, dentro del periodo comprendido de Enero del 2000 a Diciembre del 2005, todos los casos fueron teñidos con la técnica de hematoxilina y eosina. Se seleccionaron los casos de tumor renal. En cada caso se recabaron las características clínicas: la edad y sexo. Se evaluaron las características morfológicas macroscópicas: tamaño, localización (derecho, izquierdo, superior, medio, inferior), aspecto (sólido, quístico, papilar) y microscópicas: tipo histológico, patrón, invasión vascular, grado nuclear. Se determinó la frecuencia de las características morfológicas y su porcentaje. Se clasificaron los casos de acuerdo a la clasificación de TNM y se determinó su estadio clínico.

2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

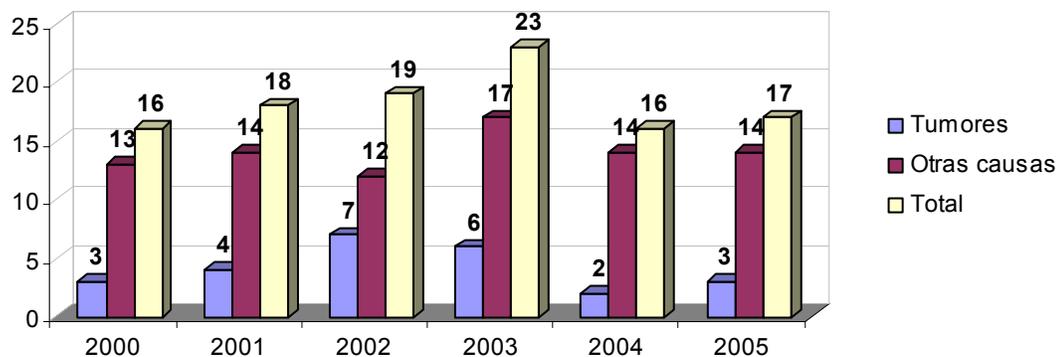
VARIABLES GENERALES DEL ESTUDIO

2.9.1 Número de casos

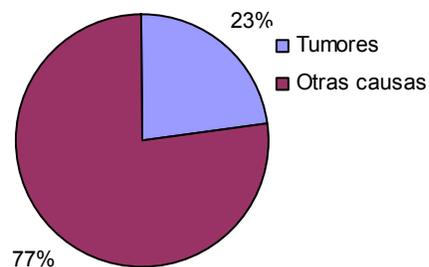
Se encontraron 25 nefrectomías por tumor de un total de 109 realizadas en el periodo 2000-2005.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Tumor	3	4	7	6	2	3	25
Otras causas	13	14	12	17	14	14	84
Total	16	18	19	23	16	17	109

**Nefrectomías Realizadas en el HGE
2000-2005**



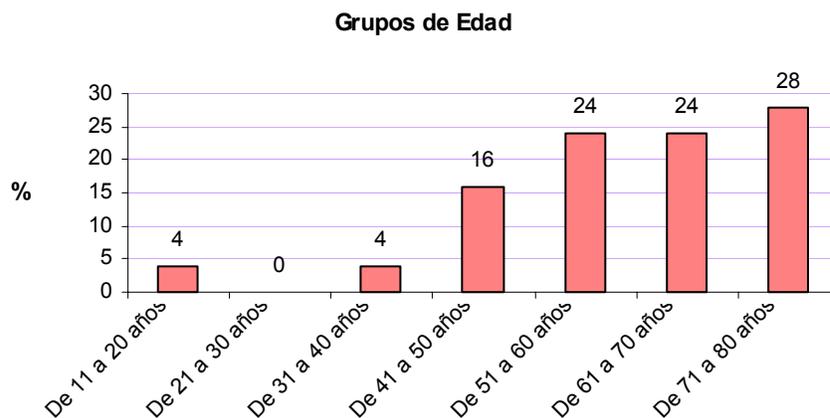
Nefrectomías en el periodo 2000-2005



2.9.2 Edad.

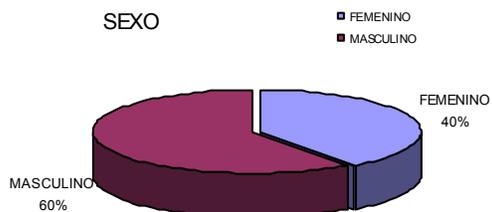
Se encontró un promedio de 59.08 ± 14.28 con un rango de 19 a 77 años en un total de 25 pacientes.

	Promedio	Mínima	Máxima	D. Est.	Rango
Femenino	58.4	19	77	15.79	42.61-74.19
Masculino	59.53	35	76	13.74	45.79-73.27
General	59.08	19	77	14.28	44.8-73.36



Grupo de edad	Frec.	%
De 11 a 20 años	1	4
De 21 a 30 años	0	0
De 31 a 40 años	1	4
De 41 a 50 años	4	16
De 51 a 60 años	6	24
De 61 a 70 años	6	24
De 71 a 80 años	7	28
Total	25	100

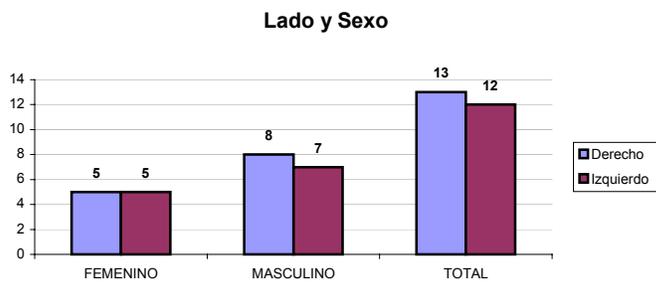
2.9.3 Sexo.



Sexo	Frec.	%
Femenino	10	40
Masculino	15	60
Total	25	100

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

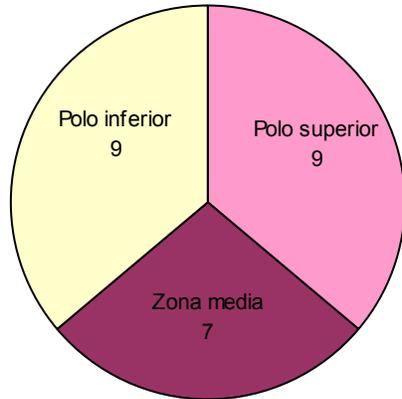
2.9.4 Lado.



	Derecho	Izquierdo
Femenino	5 (20%)	5 (20%)
Masculino	8 (32%)	7 (28%)
Total	13	12

2.9.5. Polo del riñón.

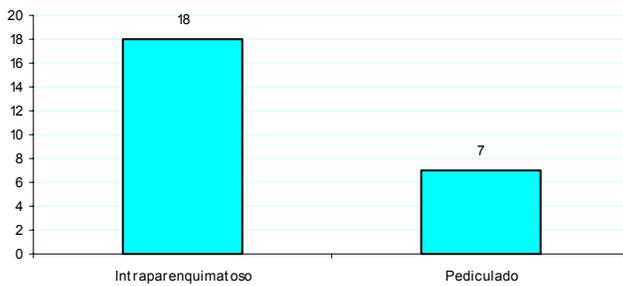
Localización en el Riñón



<i>Polo</i>	<i>Frec.</i>	<i>%</i>
Superior	9	36
Z. Media	9	36
Inferior	7	28
Total	25	100

2.9.6 Intraparenquimatoso/pediculado.

Localización



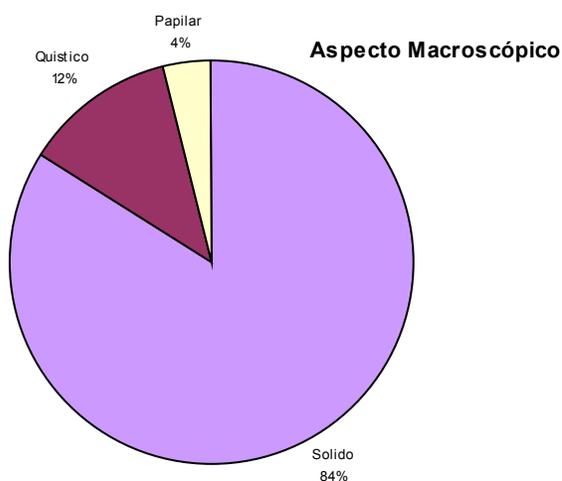
<i>Localización</i>	<i>Frec.</i>	<i>%</i>
Intraparenquimatoso	18	72
Pediculado	7	28
Total	25	100

2.9.7. Tamaño.

Se encontró un promedio general de 7.24 ± 3.42 con un rango general de 3.42 a 10.66cm.

	Promedio	Mínima	Máxima	D est	Rango
General	7.24	2.5	16	3.42	3.82-10.66
Femenino	7.9	3.5	14.5	3.47	4.43-11.37
Masculino	6.8	2.5	16	3.44	3.36-10.24

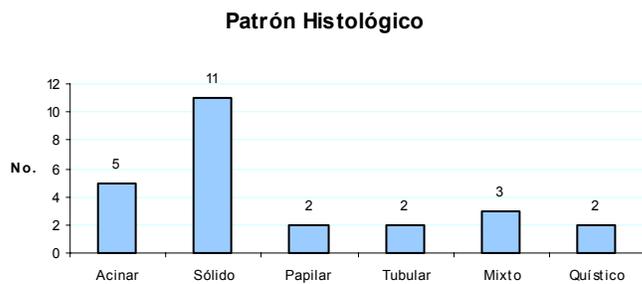
2.9.8 Patrón macroscópico.



	Casos	%
Sólido	21	84
Quístico	3	12
Papilar	1	4
Total	25	100

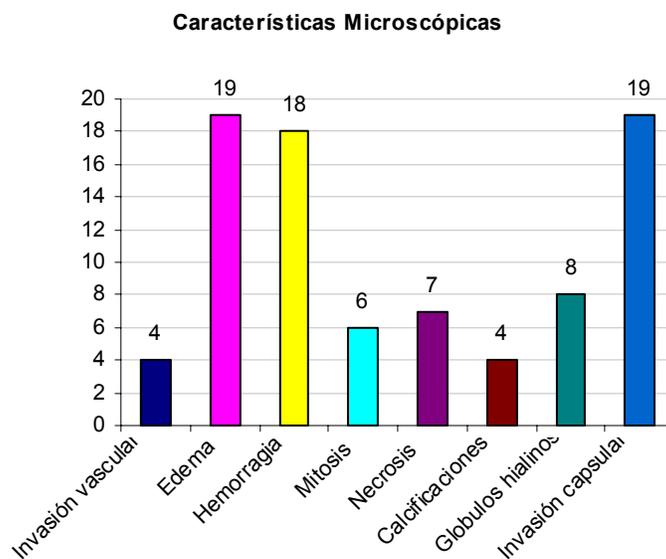
CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

2.9.9 Patrón histológico.



	Casos	%
Acinar	5	20
Sólido	11	44
Papilar	2	8
Tubular	2	8
Mixto	3	12
Quístico	2	8
Total	25	100

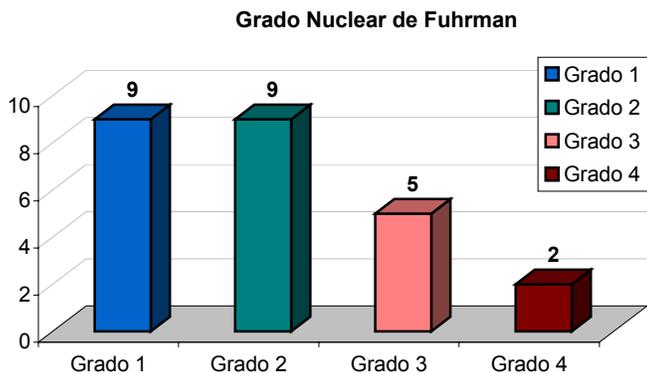
2.9.10 Otras características microscópicas.



Características Microscópicas

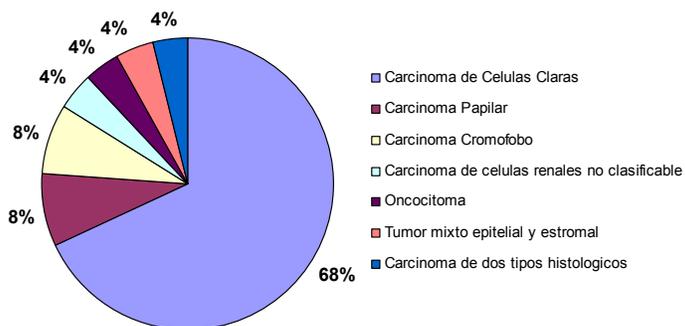
	Casos	%
Invasión vascular	4	16
Edema	19	76
Hemorragia	18	72
Mitosis	6	24
Necrosis	7	28
Calcificaciones	4	16
Globulos hialinos	8	32
Invasión capsular	19	76

2.9.11 Grado nuclear Fuhrman.



	Casos	%
Grado 1	9	36
Grado 2	9	36
Grado 3	5	20
Grado 4	2	8
Total	25	100

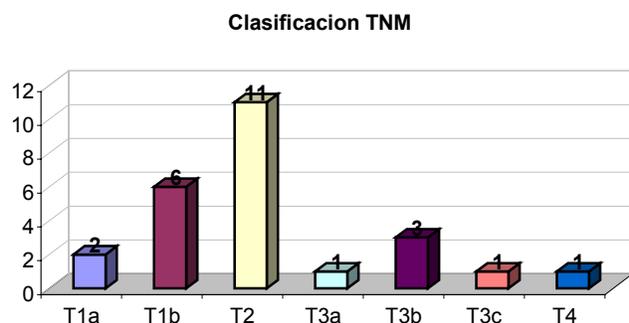
2.9.12 Diagnóstico histopatológico.



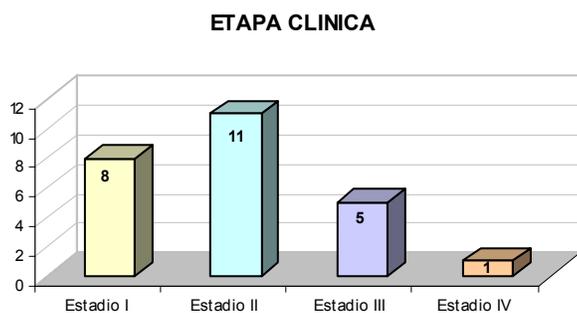
	Casos	%
Carcinoma de Células Claras	17	68
Carcinoma Papilar	2	8
Carcinoma Cromófobo	2	8
Carcinoma No Clasificable	1	4
Oncocitoma	1	4
Tumor mixto epitelial y estromal	1	4
Carcinoma con dos tipos histológicos	1	1
Total	25	100

2.9.13 Estadio del tumor de acuerdo sistema TNM.

<i>pTNM</i>	Casos	%
T1a	2	8
T1b	6	24
T2	11	44
T3a	1	4
T3b	3	12
T3c	1	4
T4	1	4
Total	25	100



2.9.14 Etapa clínica.



	Casos	%
Estadio I	8	32
Estadio II	11	44
Estadio III	5	20
Estadio IV	1	4

CAPITULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

3.1 RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2005 se realizaron 109 nefrectomías y se diagnosticó un tumor renal en 25 (23%) de los procedimientos. Entre los diagnósticos registrados se encontró Carcinoma de Células Claras, Carcinoma Papilar, Carcinoma Cromóforo, Carcinoma No Clasificable, Oncocitoma y Tumor Mixto Epitelial y Estromal.

De las 25 nefrectomías por tumor que se realizaron hubo 3 (12%) en el año 2000, 4 (16%) en el año 2001, 7 (28%) en el año 2002, 6 (24%) en el año 2003, 2 (8%) en el año 2004 y 3 (12%) en el año 2005

Se encontró una edad promedio general de 59.08 ± 14.28 , la mínima de 19 años y una máxima de 77 años, en el sexo masculino de 59.53 ± 13.74 años y en el sexo femenino de 58.4 ± 15.79 años.

Por grupos de edad la mayoría de los casos se encontraron entre los 41 y los 80 años de edad con 4 (16%) de 41 a 50 años, 6 (24%) de 51 a 60 años, 6 (24%) de 61 a 70 años y 7 (28%) de 71 a 80 años.

Hubo 10 (40%) pacientes de sexo femenino y 15 (60%) del sexo masculino.

El lado derecho e izquierdo se encontraron afectados en el sexo femenino con 5 (50%) casos del lado derecho y 5 (50%) casos del lado izquierdo y en el sexo masculino se encontraron 8 (53.3%) casos del lado derecho y 7 (46.6%) casos del lado izquierdo.

Se encontraron 9 (36%) casos localizados en el polo superior, 9 (36%) casos localizados en el polo inferior y 7 (28%) casos localizados en la zona medial.

En relación a la localización en la corteza y médula se encontraron 18 (72%) tumores intraparenquimatosos y 7 (28%) tumores pediculados.

El tamaño de las lesiones variaron de 2.5cm hasta 16cm con un promedio de 7.24, en el sexo femenino el tamaño fue de 3.5cm a 14.5cm con un promedio de 7.9cm y en el sexo masculino el tamaño fue de 2.5cm a 16cm con un promedio de 6.8cm.

El aspecto macroscópico de las lesiones fue sólido en 21 (84%) casos, quístico en 3 (12%) casos y papilar en 1 (4%) caso.

Se observó histológicamente patrón sólido en 11 (44%) casos, patrón acinar en 5 (20%) casos, patrón papilar en 2 (8%) casos, patrón tubular en 2 (8%) casos, patrón mixto en 3 (12%) casos y patrón quístico en 2 (8%) casos.

Otras características histológicas observadas fueron edema en 19 (76%) casos, hemorragia en 18 (72%) casos, invasión capsular microscópica en 19 (76%) casos, glóbulos hialinos en 8 (32%) casos, necrosis en 7 (28%) casos, mitosis frecuentes y anormales en 6 (24%) casos, invasión vascular en 4 (16%) casos y calcificaciones en 4 (16%) de los casos.

El grado nuclear valorado con la clasificación de Fuhrman fue grado 1 en 9 (36%) casos, grado 2 en 9 (36%) casos, grado 3 en 5 (20%) casos y grado 4 en 2 (8%) de los casos.

De 25 pacientes con nefrectomía por tumor 17 (68%) correspondieron a Carcinoma de Células Claras, 2 (8%) a Carcinoma Papilar, 2 (8%) a Carcinoma Cromóforo, 1 (4%) a Carcinoma No Clasificable, 1 (4%) a Oncocitoma, 1 (4%) a Tumor Mixto Epitelial y Estromal y solo 1 (4%) caso de carcinoma multicéntrico de dos tipos histológicos en un periodo de 6 años.

De los dos casos con carcinoma cromóforo el primero fue en un paciente del sexo masculino de 71 años de edad en etapa clínica III y el segundo en una paciente del sexo femenino de 57 años de edad con etapa clínica I.

De los dos casos de carcinoma papilar ambos fueron en pacientes del sexo femenino de 34 y 48 años de edad con etapa clínica I y II respectivamente.

El caso de oncocitoma se presentó en un paciente del sexo masculino de 67 años de edad con una etapa clínica I.

El caso de carcinoma renal no clasificable se encontró en una paciente femenina de 58 años de edad con etapa clínica II.

Se encontró un caso de tumor mixto epitelial y estomal en una paciente femenina de 64 años con etapa clínica II.

En una paciente de 65 años se encontraron dos tumores de tipos histológicos diferentes en primer lugar un carcinoma papilar de 5cm de diámetro y en segundo un carcinoma cromóforo de 11cm, se clasificó de acuerdo al estadio mayor en etapa III.

De acuerdo a la clasificación de TNM hubo 2 (8%) casos en T1a, 6 (24%) casos en T1b, 11 (44%) casos en T2, 1 (4%) caso en T3a, 3 (12%) casos en T3b, 1 (4%) caso en T3c y 1 (4%) caso en T4,

En la etapa clínica se encontró el estadio I en 8 (32%) casos, el estadio II en 11 (44%) casos, el estadio III en 5 (20%) casos y el estadio IV en 1 (4%) caso.

3.2 DISCUSIÓN

De acuerdo a lo reportado por el registro histopatológico de neoplasia de México el estado de sonora muestra una frecuencia anual de 3.5%, mas del doble reportado como media nacional que corresponde al 1.5%, estas dos cifras son la frecuencia esperada en los países industrializados, y en el resto de Latinoamérica respectivamente.

De acuerdo a los resultados, observamos que en el periodo comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2005, una cuarta parte de las nefrectomías realizadas en el hospital general del estado de sonora fueron a causa de tumores y representan el 23% del total.

La incidencia por año parece variar de un año a otros, con mas del 50% casos observados en los años 2002 y 2003.

El expediente clínico solo se encontró en 4 de los 25 pacientes por lo que no fue posible realizar un análisis estadístico adecuado del cuadro clínico con el que se presentaron los pacientes, sin embargo de los cuatro casos encontrados uno tubo hematuria, otro tubo dolor y los dos restantes fueron hallazgos encontrados en

tomografía o ultrasonido indicados por otras causas, lo que parece correlacionar con lo reportado por la literatura, a pesar del número pequeño de casos.

De las características estudiadas clínicas, macroscópicas e histológicas en su mayoría fueron semejantes a las reportadas en la literatura. La edad de los pacientes varía de los 44 a los 73 lo cual es un rango de variación semejante a los que se encuentra en otros países, el caso de menor edad fue una paciente del sexo femenino de 19 años de edad y el de mayor edad fue una paciente del sexo femenino de 77 años de edad. La frecuencia respecto al sexo también fue similar a lo reportado en la literatura con una ligera preferencia por el sexo masculino respecto al femenino. El riñón derecho e izquierdo y el polo del riñón fueron afectados con una frecuencia similar entre sí. Por otro lado la mayoría de las lesiones fueron intraparenquimatosas. El aspecto macroscópico de los tumores fue sólido en su mayoría (84%). El tamaño de los tumores tuvo un promedio menor en el sexo masculino (6.8cm) que en el femenino (7.9cm) lo cual es una característica que no se corresponde a lo reportado. De las características histológicas que llaman la atención es la presencia de invasión capsular en 76% de las lesiones con relativamente baja frecuencia de invasión vascular 16%, lo que parece indicar que a pesar de que macroscópicamente la cápsula puede observarse íntegra el examen microscópico detallado puede cambiar el estadio clínico del paciente en la mayoría de los casos, otra característica que se observó con frecuencia es la presencia de áreas de hemorragia dentro del tumor que pueden ser atribuidas al manejo de la pieza quirúrgica durante su disección o transporte, ya que no es un dato que se considere como factor pronóstico importante y no se reporta en la literatura.

Los diagnósticos histopatológicos también tuvieron características similares a las ya reportadas. El carcinoma de células claras fue el tipo histopatológico más frecuentemente encontrado con el 68 %, sin embargo hubo 3 casos que originalmente tenían este diagnóstico y se reclasificaron ya sea como carcinoma papilar o como carcinoma cromóforo según los criterios de la OMS. El caso que se diagnosticó como carcinoma no clasificable originalmente se había reportado como adenocarcinoma tubular lo que ya no se considera en los diagnósticos de acuerdo a la clasificación de la OMS y es una neoplasia de mal pronóstico por el alto grado

nuclear que presenta generalmente. Otro aspecto en la reclasificación de las neoplasias es el termino de carcinoma de células granulares que correspondió al caso en el que coexistían en el mismo paciente un carcinoma cromóforo y un carcinoma papilar. El tumor mixto epitelial y estromal originalmente se diagnosticó como adenofibroma y el cambio en la terminología no tiene significado pronóstico. En cuanto al estadio de los pacientes hubo una correlación entre los tumores de alto grado nuclear y las etapas clínicas avanzadas lo que ya ha sido demostrado en diferentes series.

3.3 RECOMENDACIONES

El rol del patólogo en el diagnóstico histopatológico de las neoplasias renales conlleva una serie de características que se contemplan dentro de los factores pronóstico y afectan la supervivencia de los pacientes. Es necesario analizar con cuidado el tamaño del tumor, su relación respecto a las estructuras renales así como estructuras perirrenales como puede ser la glándula suprarrenal para su adecuada etapificación y realizar un muestreo representativo de las lesiones. Microscópicamente es preciso observar con cuidado todas las características de la lesión, ya que los diferentes tipos histológicos pueden compartir características entre ellos que dificulten su diagnóstico diferencial en diferentes áreas y solo el examen cuidadoso nos permite llegar a clasificar la neoplasia correctamente. Para lograr lo anterior también es necesario evitar la presencia de artificios en la pieza quirúrgica y esto se logra con el manejo cuidadoso de la misma evitando la manipulación excesiva, colocando tempranamente el material en el formol para evitar los cambios por autólisis y realizando secciones tempranas de la pieza para la fijación de las áreas más centrales de la neoplasia y que pueden tener necrosis tumoral que no debe ser confundida con cambios de autólisis. La búsqueda de los factores pronóstico más importantes como son permeación vascular linfática y el grado de Fuhrman dependerá de los factores ya mencionados y deben de incluirse siempre en el informe, en especial el grado nuclear deberá ser reportado el mayor grado independientemente del porcentaje del tumor que este afectado por el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures, AFIP Atlas of Tumor Pathology. 2004.
2. Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumors. 2004.
3. Rosai and Ackerman Surgical Pathology. 9th edition. St Louis. Mosby. 2004: 1251-1272
4. Sternberg, S. Histology for Pathologists. 2nd Ed. 2000.
5. Geneser, F. Histología 2002.
6. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, Lim SD, Cohen C, Tamboli P, Young A, de Peralta-Venturina M, Amin MB. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. Am J Surg Pathol. 2005; 29(6): 747-54.
7. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
8. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol. 2005; 173(6): 1853-62.
9. Kim H, Cho NH, Kim DS, Kwon YM, Kim EK, Rha SH, Park YW, Shim JW, Lee SS, Lee SN, Lee J, Lee JS, Lee TJ, Jung SJ, Jung SH, Chung JH, Cho HY, Joo HJ, Choi YJ, Choi C, Han WS, Hur B, Ro JY; Genitourinary Pathology Study Group of the

Korean Society of Pathologists. Renal cell carcinoma in South Korea: a multicenter study. *Hum Pathol.* 2004; 35(12): 1556-63.

10. Korenaga Y, Matsuyama H, Hirata H, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, Yoshihiro S, Naito K. Smoking may cause genetic alterations at 5q22.2 approximately q23.1 in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005; 163(1): 7-11.

11. Leppert JT, Pantuck AJ. Significance of gene expression analysis of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006; 6(2): 293-9.

12. Baiyee D, Banner B. Mismatch repair genes in renal cortical neoplasms. *Hum Pathol.* 2006; 37(2): 185-9.

13. Leppert JT, Pantuck AJ. Significance of gene expression analysis of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006; 6(2): 293-9.

14. Robert J. Motzer, M.D., Neil H. Bander, M.D., and David M. Nanus, M.D. Renal-Cell Carcinoma. *NEJM.* 1996; 335: 865-875.

15. Cohen D, Zhou M. Molecular genetics of familial renal cell carcinoma syndromes. *Clin Lab Med.* 2005; 25(2): 259-77.

16. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, Linehan WM, Walther MM. Histopathology and molecular genetics of renal tumors toward unification of a classification system. *J Urol.* 1999; 162(4):1246-58.

17. Storkel S. Molecular genetic classification of renal cell carcinoma. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2002; 86: 28-39.

18. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, Eble JN, Struckmann K, Schraml P, Moch H. Morphologic and molecular characterization of

renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(9): 1117-32.

19. Marshall FF. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006; 176(2): 505.

20. Reuter VE, Presti JC Jr. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol.* 2000; 27(2): 124-37.

21. Fleming S, Griffiths DF. Best Practice No 180. Nephrectomy for renal tumour; dissection guide and dataset. *J Clin Pathol.* 2005; 58(1): 7-14.

22. Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer.* 2002; 94(10): 2590-5.

23. Ahmad N, Keehn CA, Coppola D. The expression of insulin-like growth factor-I receptor correlates with Fuhrman grading of renal cell carcinomas. *Hum Pathol.* 2004; 35(9): 1132-6.

24. Minardi D, Lucarini G, Mazzucchelli R, Milanese G, Natali D, Galosi AB, Montironi R, Biagini G, Muzzonigro G. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens. *J Urol.* 2005; 174(4 Pt 1): 1208-12.

25. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, Deshpande A, Menon M. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(3): 281-91.

26. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR, Reeve AE, Stewart JH, Bilous AM. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer*. 2002; 94(3): 658-64.
27. Griffiths DF, Verghese A, Golash A, Kynaston HG, Matthews PN, Hart AJ, Court JB. Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2002; 90(1): 26-31.
28. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, Artibani W., Proposal for Reclassification of the TNM Staging System in Patients with Locally Advanced (pT3-4) Renal Cell Carcinoma According to the Cancer-Related Outcome. *Eur Urol*. 2006 Jul 28
29. Ficarra V, Guille F, Schips L, de la Taille A, Prayer Galetti T, Tostain J, Cindolo L, Novara G, Zigeuner R, Bratti E, Li G, Altieri V, Abbou CC, Zanolla L, Artibani W, Patard JJ. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 104(10): 2116-23.
30. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, Bui MH, Liu X, Horvath S, Figlin RA, Belldegrun AS. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 103(12): 2517-25.
31. Howard GE, Wood CG. Staging refinements in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2006; 16(5): 317-20.