



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Anatomía Patológica
Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico
Nacional "La Raza"

"CONCORDANCIA INMUNO-HISTOMORFOLÓGICA Y GRADO NUCLEAR
ENTRE DOS SISTEMAS DE EVALUACIÓN (FUHRMAN Y PANER) EN
CARCINOMAS RENALES CROMOFOBOS."

TESIS DE POSGRADO

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA:

Dra. Jocabed Martínez Olivares

ASESORES DE TESIS:

Dra. Elsa Acosta Jiménez.
Anatomopatóloga HE CMN "La Raza"

Dra. Deia Virginia Rivera Diez
Anatomopatóloga HE CMN "La Raza"

Dra. María De los Ángeles Macías Clavijo.
Anatomopatóloga HE CMN "La Raza"

MEXICO, D.F. MARZO 2014



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Dr. Victor Manuel Monroy Hernández
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA

Dra. Jocabed Martínez Olivares
RESIDENTE DEL 3er AÑO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.

No. De Registro R-2013-3501-38

INDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. MATERIAL Y MÉTODO	8
IV. RESULTADOS	12
V. DISCUSIÓN	24
VI. CONCLUSIONES	27
VII. BIBLIOGRAFIA.....	28
VIII. ANEXOS	30

RESUMEN

“Concordancia inmuno-histomorfológica y grado nuclear entre dos sistemas de evaluación (Fuhrman y Paner) en carcinomas renales Cromófobos”

El carcinoma de células renales de tipo cromóforo (CRCr) representa aproximadamente 5% de los tumores epiteliales renales, Paner y colaboradores proponen un nuevo sistema de evaluación nuclear relacionado con el pronóstico que presentan estos.

Material y Métodos: Se analizaron un total de 355 estudios correspondientes a carcinoma renales epiteliales malignos de enero 2008 a enero 2013 utilizando criterios inmunohistomorfológicos ya establecidos en la literatura. Se seleccionaron los casos de CRCr para analizar sus características nucleares, histológicas, inmunohistoquímicas y estadio patológico. Se les realizó Hierro coloidal de Hale, BCL2, CK7 y CK20, c-kit, EMA, Vimentina y AMACR, se graduó el núcleo utilizando la clasificación de Paner y Fuhrman. El Estadio patológico se estableció por el sistema TNM/ American Joint Committee on Cancer 7°, 2010 Análisis estadístico: estadística descriptiva

Resultados: Se analizaron 34 casos con H&E, Hierro coloidal BCL2, CK7 y CK20, c-kit, EMA, Vimentina y AMACR, únicamente 25 correspondieron a CRCr, la variante clásica fue del 56%, la variedad eosinófila 44%. El grado nuclear que más predominó con sistema de Fuhrman fue el “3” con 52% y el de Paner el “1” con 40%. Cuatro pacientes presentaron metástasis, dos de ellos con grado nuclear 1 de Paner. El estadio T2b y T3a predominaron.

Conclusiones: Los CRCr representan el 7% de nuestra serie, la variante eosinofílica presenta dificultades diagnósticas, siendo necesarias técnicas auxiliares, faltan estudios de seguimiento para determinar si la clasificación de Paner es de utilidad pronóstica.

PALABRAS CLAVES: Riñón, cromóforo, carcinoma de células renales, grado nuclear.

Summary

“Chromophobe renal cell carcinomas: Immunohistomorphologic and nuclear grade concordance between two evaluation systems (Fuhrman and Paner)”

Carcinoma of chromophobe renal cell type (CRCr) represents about 5 % of renal epithelial neoplasms, Paner et al, propose a new nuclear evaluation system related better prognosis than those presented.

Methodo: A total of 355 malignant renal carcinoma were analyzed, from January 2008 to January 2013 using immunohistomorfologics criteria established in the literature. The CRCr were selected to examine the nucleus, histologic features, immunohistochemical and pathological stage. Hale´s colloidal iron, BCL2, CK7 and CK20, c-kit, EMA, Vimentin and AMACR were performed, Paner classification and Fuhrman was used to classify nuclear. The Pathological stage by the TNM / American Joint Committee on Cancer 7th Edition 2010 system was established.

Results: Of the 34 cases analyzed with H & E, colloidal iron, BCL2, CK7 and CK20, c-kit, EMA, Vimentin and AMACR, only 25 were CRCr, classical variant was 56%, 44% eosinophilic variant. Nuclear grade most dominance with Fuhrman system was “3” with 52% and Paner “1” with 40%. Four patients presented metastases two with a nuclear grade 1 Paner. The T2b and T3a stage predominated.

Conclusions: The CRCr represent 7% of our series, the eosinophilic variant presents diagnostic difficulties, it is necessary immunohistochemistry techniques as ancillary, surveillance studies are necessary to determine whether the classification is a prognostic predictor Paner

KEY WORDS: Kidney, cromophobe,renal cell carcinoma, nuclear grade.

I. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales de tipo cromóforo (CRCr) es considerado un subtipo distinto del carcinoma de células renales, Bannasch y colaboradores fueron los primeros en reportar tumores de células cromóforas en los riñones de animales expuestos a nitrosomorfolina⁽¹⁾. Fue inicialmente descrito por Thoenes en 1985, representa aproximadamente 5% de los tumores epiteliales renales y se considera un tipo de neoplasia epitelial renal del adulto que deriva de células intercaladas de los conductos colectores⁽²⁾. Es más frecuente en pacientes jóvenes, sin embargo la media de edad se encuentra en la sexta década de la vida, hombres y mujeres son igualmente afectados, con una mortalidad inferior al 10%.^(3,4) Macroscópicamente es un tumor grande de márgenes bien circunscritos y lobulados con una coloración pardo-clara y consistencia carnosa, que puede presentar áreas hemorrágicas pero no suele mostrar necrosis. Histológicamente el tumor evidencia un patrón alveolar, en nidos sólidos con septos de tejido conectivo ocasionalmente engrosados en la periferia, las células tienen citoplasmas grandes, finamente granulares con unas membranas citoplasmáticas reforzadas con núcleos hipercromáticos, plegados con un 'halo perinuclear' y binucleación. Estas características morfológicas nucleares pueden ser discriminatorias frente al oncocitoma cuyos núcleos son uniformes, redondeados pero con rasgos degenerativos pleomórficos e incluso atípicos⁽³⁾.

Las mitosis en este subtipo tumoral son inusuales aunque ocasionalmente pueden verse con un índice mitótico bajo. En un 0.5% de los casos el CRCr puede presentar células de citoplasmas intensamente eosinofílicos, denominándose 'variante eosinofílica'. Esta variante es la que puede plantear problemas de diagnóstico

diferencial con el oncocitoma y el carcinoma renal de células claras con predominio de células eosinofílicas⁽³⁻¹⁰⁾. La tinción con hierro coloidal de Hale es típicamente positiva difusa y puede ser usada para el diagnóstico diferencial de otros subtipos. La expresión intensa citoplasmática para CK7 con refuerzo membranoso periférico es útil para distinguir el CRCr del oncocitoma que es negativo para CK7 o en el caso de ser positivo sólo es citoplasmático y focal.^(9,10) En cuanto a estudios de inmunohistoquímica es positivo para pan-citoqueratinas, vimentina negativa, EMA positiva/negativo y CD10 negativo. Ultraestructuralmente las células del CRCr muestran abundantes depósitos de glucógeno con microvesículas invaginadas similares a las que se observan en las células intercalares tipo b de los túbulos colectores corticales.⁽¹⁰⁾ Se dividen en dos formas que son esporádica y hereditaria; los síntomas y signos son inespecíficos. En su mayoría estas neoplasias se presentan en estadio T1 y T2 (86%), solo 10% presentan extensión a través de la cápsula renal y 4% involucra a la vena renal. Se han reportado pocos casos de metástasis a ganglios linfáticos y glándula adrenal principalmente, así como esporádicos casos de metástasis a distancia (pulmón, hígado y páncreas). Desde el punto de vista genético la combinación de anormalidades cromosómicas especialmente la pérdida de cromosomas 1 y Y, así como la pérdida combinada de cromosomas 2, 5, 6, 10, 13, 17 y 21, quizá contribuye a la diferenciación de CRCr de otros subtipos. Aunque los de la variante clásica son considerados de buen pronóstico en comparación con otros carcinomas de células renales, el CRCr con transformación sarcomatoide ha sido asociado con más agresividad.^(4,6) En estudios recientes no se ha encontrado valor pronóstico al sistema de gradificación de Fuhrman, realizando énfasis en la inherente atipia nuclear que presentan los tumores cromófobos, concluyendo que es un sistema

inadecuado específicamente para este tipo de tumor. Paner y colaboradores publican un nuevo sistema de gradificación para este tumor basado en el crecimiento nuclear, siendo este definido como la alta relación núcleo citoplasma aparente en un objetivo 10x, algunos núcleos en contacto uno con otro; la anaplasia o pleomorfismo establecido como variación en el tamaño nuclear y distintas irregularidades en la cromatina nuclear. Por lo que los Tumores grado 1 muestran una típica atipia citológica dispersa y la ausencia de crecimiento nuclear y anaplasia, los tumores grado 2 exhiben crecimiento nuclear y anaplasia, y los tumores grado 3 muestran marcado pleomorfismo que consiste de células tumorales gigantes o núcleos polilobulados. El grado nuclear se modificó a partir del estudio de Fuhrman, basado únicamente en la prominencia nucleolar distinto de la diferenciación sarcomatoide. Tumores con nucléolos poco visibles fueron grado I, con nucléolos visibles a un objetivo de 200x grado 2, y tumores con nucléolos visibles a 100x fueron clasificados en grado 3, así como tumores con células tumorales gigantes o franca anaplasia que no sea diferenciación sarcomatoide. Se considera grado 4 cuando la diferenciación sarcomatoide está presente. Véase figura 1. ⁽¹³⁾

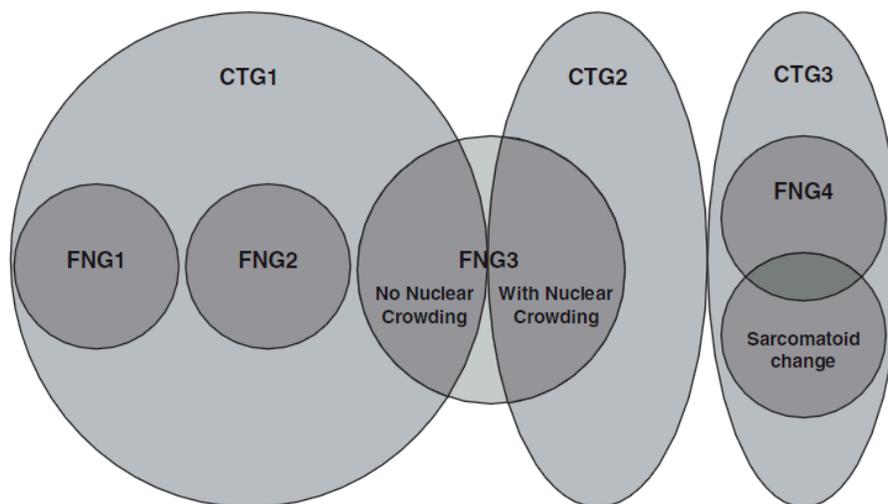


Figura 1. Grado nuclear de Paner comparado con el grado nuclear de Fuhrman

En el estudio de Paner encuentran la siguiente distribución de los grados nucleares, con la clasificación de Fuhrman el grado que predominó es el 3 con el 74% de los casos y con el nuevo sistema propuesto el grado que predomina es el 1 con el 74%, comparado con el Fuhrman del cual solo obtienen un 1% para el grado 1, estos hallazgos correlacionan con el buen pronóstico que se les confiere a estos tumores. Este estudio realizado por Paner es un estudio interinstitucional de cuatro centros hospitalarios, incluyendo un centro de la ciudad de México. En nuestro presente estudio queremos ver la utilidad de este nuevo sistema, compararlo con el estadio clínico y poderlo implementar como parte de la evaluación cotidiana en este tipo de especímenes ya que aproximadamente hay 120 nefrectomías anuales por neoplasias que son recibidas en nuestro servicio.

En España existe un estudio de incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer renal con estimaciones y proyecciones para el periodo 1998-2022⁽¹⁴⁾ en México no existe un estudio de proyección, sin embargo en el servicio de patología del Hospital de Especialidades hemos observado un incremento en el número de carcinomas de células renales, así como una dificultad para su clasificación, específicamente en los carcinomas de células renales de tipo cromóforo. Algunos pacientes con este diagnóstico ya presentan metástasis, por lo cual cuestionamos si tienen un mejor pronóstico, para ello es necesario conocer el estadio clínico en el que son diagnosticados, además de establecer el grado nuclear, ya que podemos estar subestimando este. En nuestro presente estudio proponemos diagnosticar los carcinomas renales de células cromóforas no solo por histoquímica de rutina (hematoxilina y eosina), sino también auxiliados por otras tinciones especiales como es

el hierro coloidal de Hale e inmunohistoquímica (BCL2, CK7 y CK20, c-kit, EMA, Vimentina y AMACR). En varios estudios recientes son consistentes en concluir poca utilidad del sistema de clasificación de Fuhrman específicamente para este tipo de tumores ^(12,13,15), por lo que además de utilizar el sistema de clasificación Fuhrman y compararlo con el sistema de Paner correlacionaremos con el estadio clínico en el que se encuentran los pacientes al momento del diagnóstico.

II. MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se realizó en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”, fue un estudio retrospectivo, abierto, observacional, descriptivo y comparativo; comprendido en el periodo de enero de 2008 a junio 2013.

De los archivos de anatomía patológica, se seleccionaron todos aquellos especímenes (tumorectomía, nefrectomía parcial, radical o total) que contaron con diagnóstico histológico de carcinoma de células renales, además de bloques de parafina con cortes histológicos representativos del tumor. Se excluyeron todos aquellos casos que no contaron con bloques de parafina. Se reclasificaron y únicamente se tomaron los casos de carcinoma renal cromóforo que cumplieron con los criterios histológicos con tinción rutinaria (hematoxilina y eosina). De los reportes de histopatología se tomaron datos del examen macroscópico como lateralidad, localización (polo superior, medio o inferior), focalidad (unifocal, multifocal), tamaño (dimensiones mayores y adicionales), extensión del tumor (porcentaje), márgenes, involucro de la glándula suprarrenal, invasión venosa y linfática, así como áreas de necrosis y hemorragia. De los archivos clínicos se tomaron los datos demográficos de los pacientes, edad, sexo, enfermedades asociadas, sobrevida, metástasis y ganglios linfáticos regionales (estudios radiológicos). El Estadio patológico se estableció de acuerdo al sistema Tumor-Ganglios-Metástasis (TNM) publicado en las guías de la estadificación del carcinoma de células renales por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su séptima edición, publicada en 2010, donde el T2 se subdivide en T2a para tumores entre 7 cm y 10 cm de tamaño y T2b para los tumores mayores a 10 cm confinados a

riñón. La infiltración de la glándula suprarrenal ipsilateral se reclasifica como T4 si es de manera contigua y como M1 si no es contigua. El involucro de la vena renal se reclasifica como T3a y el involucro de los ganglios se simplifica a N0 y N1 cuando son positivos independientemente del número (Anexo 1).

Se realizó una evaluación de las tinciones de histoquímica e inmunohistoquímica auxiliados del microscopio de luz Leyca con objetivos de 40x,100x y 400x, el hierro coloidal y reacciones de inmunohistoquímica se evaluó de acuerdo a la positividad o negatividad, intensidad (débil: + leve: ++, moderada: + ++, intensa:++++) y a la extensión (0= no aplica, 1 al 25% :+, 26-50%:++, 51-75%:+++, 76-100%: +++++).

Para la evaluación del grado nuclear se utilizó dos clasificaciones: Grado nuclear de Fuhrman y el grado nuclear de Paner exclusivo para estos tumores, los criterios fueron los siguientes:

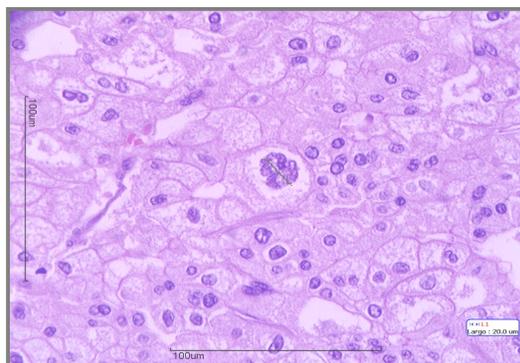


Figura 2. Imagen que muestra la medición del núcleo, clasificación de Fuhrman grado IV, clasificación de Paner grado I

GRADO NUCLEAR DE FUHRMAN

Grado I:	Núcleo pequeño, redondo, de 10 μm , hiper cromático que recuerda a linfocitos maduros, el nucléolo no es visible y la cromatina es fina. Objetivo 400x.
Grado II:	Núcleo ligeramente irregular de 15 μm tienen una cromatina fina granular "abierto" con nucléolo poco aparente a un aumento de 400x.
Grado III:	Núcleo irregular de aproximadamente 20 μm con nucléolo prominente a un aumento de 100x..
Grado IV:	Núcleos similares al grado 3 pero con mayor atipia, multilobulados y con cromatina grumosa.

TABLA 1: Grado nuclear/ La evaluación se realizará en objetivo de 100X y 400X, utilizando mediciones en μ .

GRADO NUCLEAR DE PANER

Grado I:	Núcleo redondo, contorno nuclear moderado o acentuadamente irregular, 15 a 20 μm de diámetro, con nucléolo visible a 400x y /o nucléolo prominente. (Grado 2 o 3 de Fuhrman).
Grado II:	Núcleo con irregularidades nucleares (geográficas), atipia nuclear.
Grado III:	Presencia de anaplasia franca (polilobulación y células gigantes), cambios sarcomatoides.

TABLA 2: Es un valor exclusivamente nuclear de reciente descripción que propone tres grados, su utilidad es solamente para los carcinomas renales cromóforos. Grado nuclear/ La evaluación se realizará en objetivo de 100X y 400X, utilizando mediciones en μ .

Las mediciones se realizaron con fotomicrografías obtenidas con la cámara digital Moticam 2300 Número de Serie SO11263M(Motic Images Plus 2.0ML) y el microscopio de luz Leyca Microsystems Wetzler Gim6V tipo : 020-518.500DM/LS.

La graduación se hizo de acuerdo con el área de mayor grado nuclear, así sea muy pequeña. (Figura 2). Se diseñó una base de datos, con codificación de las variables en Acces, (Anexo 2), de la cual se obtuvo variables cuantitativas que se presentan como media \pm desviación estándar. Los datos clínicos y demográficos y la asociación de variables cualitativas son comparadas mediante la prueba de ji cuadrada (X^2)

III. RESULTADOS

Se evaluaron retrospectivamente 355 casos de carcinomas renales epiteliales, se incluyeron en el estudio un total de 35 casos que cumplieron con las características histológicas de carcinoma cromóforo por hematoxilina & eosina, 14 de ellos inicialmente se diagnosticaron como carcinoma renal de células claras, se excluyó un caso por no contar con bloques de parafina, el cual no permitió realizar tinciones auxiliares en el diagnóstico. Se analizaron un total de 34 casos cada uno con 10 a 25 laminillas de H&E, más un total de 272 laminillas correspondientes a las tinciones de Hierro coloidal de Hale e inmunohistoquímica. Se excluyeron un total de 9 casos por inmunohistoquímica ejemplos de ellos se muestran en la figura 3 con los diferentes anticuerpos realizados, dos casos con diagnóstico final de carcinoma renal de células claras variedad eosinófila, con positividad para vimentina y negatividad para BCL2 y dos oncocitomas con positividad para BCL2, negatividad de CD117 y vimentina. En la figura 4 se muestra la positividad de CD117, y BCL2, así como negatividad de vimentina en cuatro casos de carcinoma cromóforo. En la tabla 3 se muestra el concentrado de los resultados de inmunohistoquímica de los casos de Carcinoma Renal Cromóforo; los resultados de la extensión e intensidad de los siete anticuerpos y de la tinción de histoquímica (Hierro coloidal de Hale) se muestran en las tablas 4 y 5.

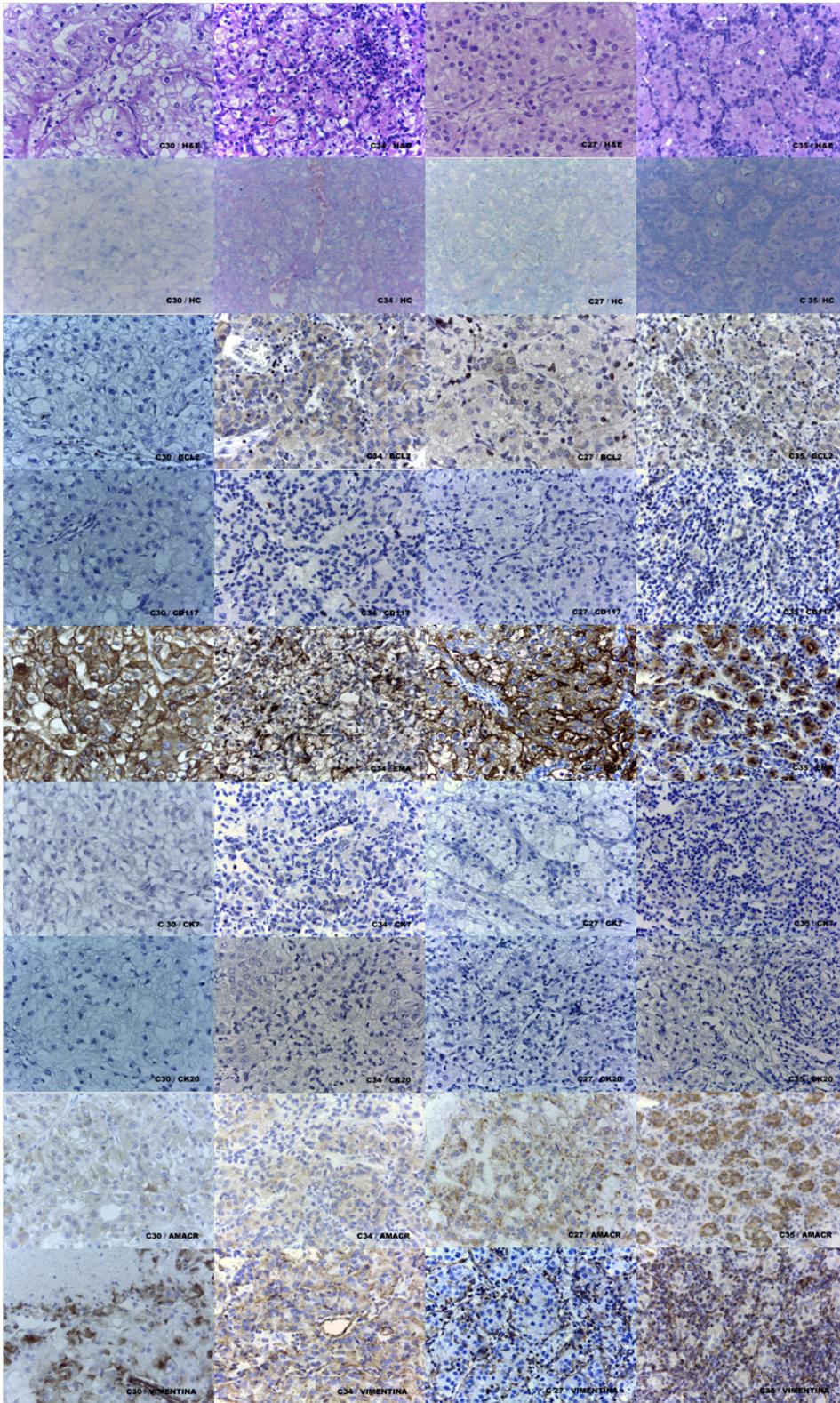


Figura 3. Las dos columnas de la izquierda corresponden a carcinoma renal de células claras variedad eosinófila y las dos columnas de la derecha a oncocitomas correspondientes a los casos C30, C34, C27 y C35. **A)** Carcinoma renal de células claras con cambio eosinofílico en el citoplasma, comparado con el oncocitoma compuesto de células grandes citoplasma eosinófilo y núcleos uniformes, redondos (H&E Amplificación original X 400). **B)** Tinción con H.C. negativa en C30 y positivo granular en citoplasma del 100% de manera leve en el resto de los casos. (H&E Amplificación original X 400). **C)** BCL2 negativo en el primer caso y positivo en citoplasma de forma moderada en el resto de los casos. (Amplificación original X 400). **D)** CD117 Negativo (Amplificación original X 400). **E)** EMA positivo moderado a intenso en membrana y citoplasma (Amplificación original X 400). **F)** CK7 negativa (Amplificación original X 400). **G)** CK20 Negativa. (Amplificación original X 400). **H)** AMACR positivo granular en el citoplasma con una intensidad moderada del 50% al 100% (Amplificación original X 400). **I)** Vimentina positiva en los casos de carcinoma renal de células claras variedad eosinófila y negativa en los oncocitomas. (Amplificación original X 400).

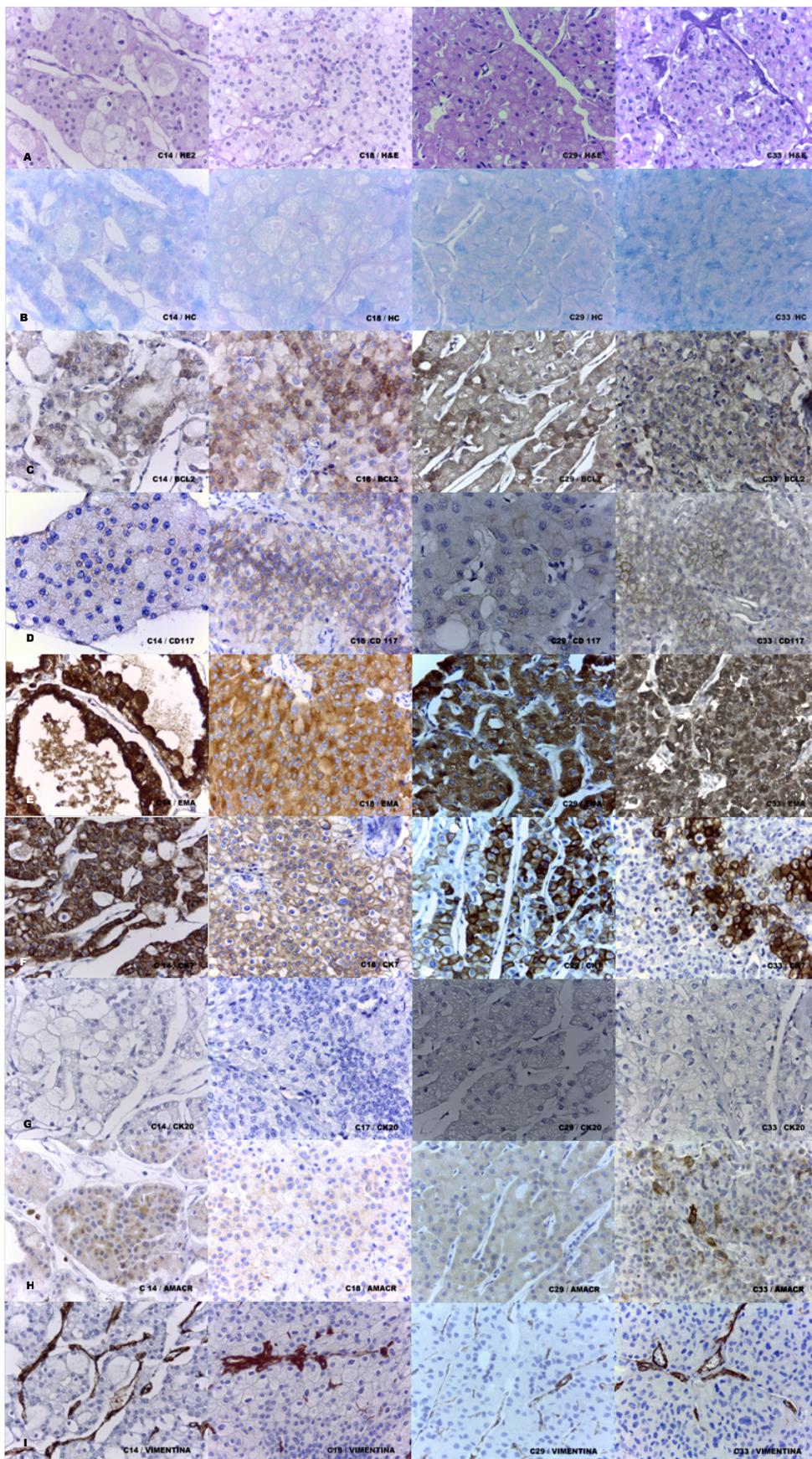


Figura 4. De izquierda a derecha se muestran fotomicrografías de carcinomas de células renales cromófobos correspondientes a los casos C14, C18, C29 y C33.

A) Carcinomas cromófobos con patrón alveolar y sólidos, septos conectivos engrosados en la periferia, citoplasmas amplios, finamente granulares, membranas citoplasmáticas reforzadas, núcleos hiper cromáticos, con un ‘halo perinuclear’ y binucleación en algunas de ellas (H&E Amplificación original X 400). **B)** Tinción con hierro coloidal de Hale, positiva granular 100% en citoplasma, intensidad de ++/++++ (HC Amplificación original X 400).

C) BCL2 positivo en citoplasma de forma moderada. (Amplificación original X 400). **D)** CD117 positivo en membrana de manera débil a moderada en el 20% al 90%. (Amplificación original X 400).

E) EMA positivo moderado a intenso en membrana y citoplasma (Amplificación original X 400).

F) CK7 positiva intensa del 10% al 100% en membrana y citoplasma. (Amplificación original X 400).

G) CK20 negativa en todos los casos (Amplificación original X 400).

H) AMACR positivo granular en el citoplasma con una intensidad débil a leve del 10% al 100% (Amplificación original X 400).

I) Vimentina negativa en todos los casos (Amplificación original X 400).

**TABLA 3. RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUIMICA
EN EL CARCINOMA CROMÓFOBO**

ANTICUERPO	CASOS POSITIVOS	CASOS NEGATIVOS
H. C.	24 (96%)	1 (4%)
C-KIT	22 (88%)	3 (12%)
BCL2	23 (92%)	2 (8%)
CK 7	22 (88%)	3 (12%)
CK 20	0 (0%)	25 (100%)
EMA	25 (100%)	0 (0%)
VIM	0 (0%)	25 (100%)
AMACR	24 (96%)	1 (4%)

H.C Hierro coloidal de Hale, C-Kit Tirosinasa Cinasa CD117, Proteína BCL2, CK 7, citoqueratina 7, CK 20 citoqueratina 20, EMA antígeno epitelial de membrana, VIM vimentina y AMACR α -Metilacil-CoA racemasa.

**TABLA 4. EXPRESIÓN DE LA INMUNOHISTOQUIMICA
EN EL CARCINOMA CROMÓFOBO**

ANTICUERPO	POSITIVOS	EXTENSIÓN			
		I	II	III	IV
H.C.	24	1	2	2	19
C-KIT	22	6	3	0	13
BCL2	23	3	7	3	10
CK 7	22	1	0	1	20
EMA	25	1	2	1	21
AMACR	24	14	1	4	5

La extensión se midió en porcentajes, I del 1 al 25%, II del 26 al 50%, III del 51 al 75% y IV del 76 al 100%.

TABLA 5. EXPRESIÓN DE LA INMUNOHISTOQUIMICA EN EL CARCINOMA CROMÓFOBO

ANTICUERPO	INTENSIDAD				
	POSITIVOS	DEBIL	LEVE	MODERADA	INTENSA
H.C.	24	4	3	10	7
C-Kit	22	0	1	2	19
BCL2	23	4	12	7	0
CK 7	22	0	1	2	19
EMA	25	0	2	1	22
AMACR	24	9	10	4	1

La intensidad se midió de la siguiente manera: + débil, ++ leve, +++ moderada y ++++ intensa.

Los diagnósticos iniciales y los diagnósticos de nuestra revisión después del análisis de inmunohistoquímica se muestran en la Tabla 6. Se incluyen los diagnósticos secundarios, uno de los casos se acompañaba de un fibroma medular, dos más con diferenciación sarcomatoide y otro tumor fue híbrido, un carcinoma cromóforo con un oncocitoma (Figura 3). Después de confirmar los casos de Carcinoma renal cromóforo por inmunohistoquímica se estudiaron otras características, el número de casos por año se muestra en la gráfica 1.

GRÁFICA 1. CARCINOMA CROMÓFOBO CASOS POR AÑO.



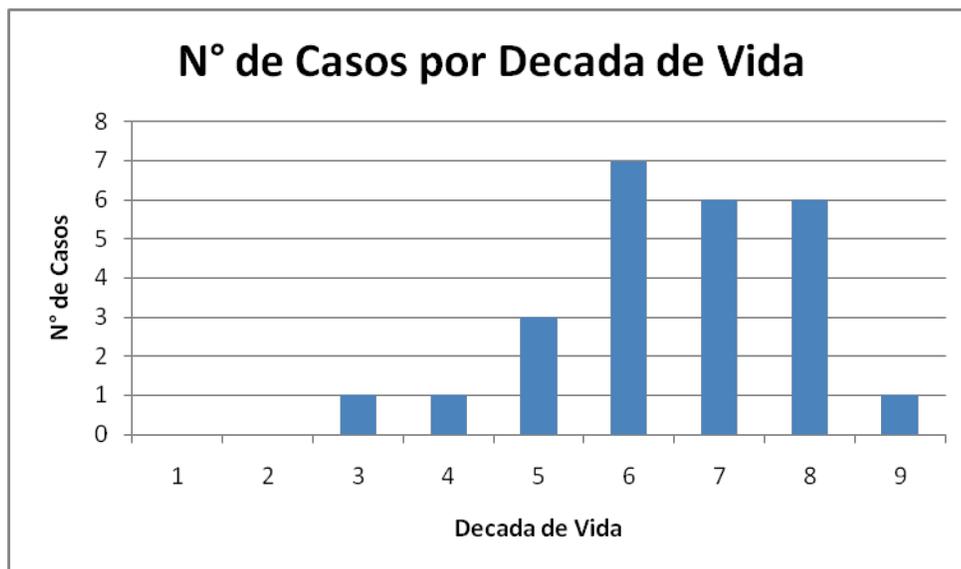
TABLA 6. COMPARACIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS

# CASOS	DIAGNÓSTICO INICIAL	DIAGNÓSTICO FINAL CON INMUNOHISTOQUIMICA
1	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo y fibroma medular
2	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
3	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
4	Carcinoma renal de células claras	Carcinoma Cromóforo
5	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma cromóforo con diferenciación sarcomatoide
6	Carcinoma renal de células claras	Carcinoma Cromóforo
7	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
8	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
9	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
10	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
11	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
12	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
13	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
14	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
15	Carcinoma renal de células claras	Carcinoma Cromóforo
16	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma cromóforo
17	Carcinoma renal de células claras	Carcinoma cromóforo con diferenciación sarcomatoide
18	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
19	Carcinoma renal de células claras	Carcinoma Cromóforo
20	Carcinoma renal de células claras	Carcinoma Cromóforo
21	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
22	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo más oncocitoma, áreas rabdoideas
23	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo
24	Carcinoma renal de células claras	Carcinoma Cromóforo
25	Carcinoma Cromóforo	Carcinoma Cromóforo

Concentrado de casos y comparación de diagnósticos iniciales y diagnósticos con inmunohistoquímica, así como diagnósticos secundarios.

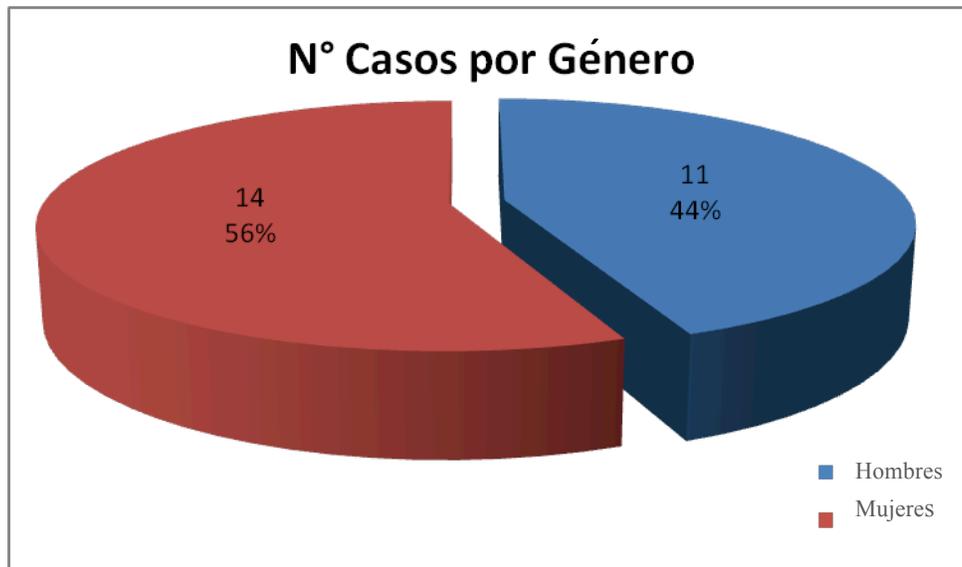
Los casos por rango de edad, tuvo la siguiente distribución, de 24 años a 81 años de edad con una media de 58 años. El paciente más joven fue de 24 años de edad, el paciente de mayor edad fue de 81 años, en la tercera y cuarta década de la vida se encontraron 1 pacientes (4%), en la quinta década 3 pacientes (12%) y en la sexta década 7 pacientes (28%), en la séptima 6 pacientes (24%), octava década 6 pacientes (24%), en la novena década 1 pacientes (4%). El género más afectado correspondió a las mujeres con 14 casos (56%) y hombres con 11 casos (44%) respectivamente gráfica 2.

GRÁFICA 2. CARCINOMA CROMÓFOBO POR DÉCADA DE LA VIDA



Las características encontradas en estos tumores fue la siguiente, 22 casos correspondieron a nefrectomía radical (88%), 2 casos (8%) a nefrectomía simple, 1 caso (4%) a tumorectomía, se identificó glándula suprarrenal en el 40% y ninguna tenían infiltración a glándula suprarrenal. El sitio renal más afectado fue el polo superior en el 28%, el polo inferior y el tercio medio correspondió al 16% cada uno, el 12% polo superior y tercio medio y el 2% polo inferior y tercio medio, los tumores ocupaban la totalidad del espécimen en el 20%.

GRÁFICA 3. CARCINOMA CROMÓFOBO POR GÉNERO.



Otros datos estudiados fueron la extensión a uréter y seno renal, de los cuales no hubo casos de extensión a uréter y el 8% tuvieron extensión a seno renal. La infiltración a la cápsula renal fue del 32%. La invasión a la arteria y vena renal fue del 4% y 16% respectivamente. La infiltración a la fascia de Gerota fue del 12% (3 casos). La metástasis fue del 16% (4 pacientes) y la necrosis fue positiva en 10 casos (40%), véase tabla 7.

Se estudiaron los subtipos, además de otras características histomorfológicas secundarias, de los cuales 14 casos correspondieron a la variante clásica (56%), 11 casos a la variedad eosinófila (44%), cinco de los primeros también contenían áreas eosinófilas, se encontraron 2 casos con áreas sarcomatoides (8%) además de otro con un fibroma medular y un tumor híbrido compuesto por carcinoma cromóforo y oncocitoma, estos tres tumores presentaron metástasis (Figura 6). El grado nuclear se evaluó con sistema de Fuhrman y el sistema de Paner, se realizaron mediciones y se estudiaron las características del núcleo, con lo que se clasificó el grado nuclear, el grado que predominó con el grado nuclear de Fuhrman fue el 3 con 13 casos (52%), en el grado nuclear de Paner predominó el grado 1 con 10 casos (Tabla 8). El 50% de los casos con metástasis correspondieron a un grado nuclear 1 de Paner y solamente el 50% presentó necrosis. Los estadios patológicos que predominaron fueron los pT2bN0M0 y PT3aN0M0 ambos con cuatro casos (16%) (Tabla 9).

TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LOS TUMORES					
VARIABLE	FRECUENCIA	%	VARIABLE	FRECUENCIA	%
Género			Extensión a uréter		
Hombre	11	44%	No	25	100%
Mujer	14	56%	Si	0	0%
Tipo de espécimen			Extensión a seno renal		
Nefrectomía radical	22	88%	No	23	92%
Nefrectomía simple	2	8%	Si	2	8%
Tumorectomía			Extensión a la arteria renal		
Otro	0	0%	No	24	96%
Riñón afectado (Lateralidad)			Si	1	4%
Derecho	16	64%	Invasión a la cápsula renal		
Izquierdo	9	36%	No	17	68%
Sitio del riñón afectado			Si	8	32%
Polo superior	7	28%	Invasión a la fascia de gerota		
No determinado	5	20%	No	22	88%
Polo inferior	4	16%	Si	3	12%
Polo superior y tercio medio			Invasión a la vena renal		
Tercio medio	4	16%	No	21	84%
Polo inferior y tercio medio			Si	4	16%
Presencia de glándula suprarrenal			Presencia de metástasis		
No	15	60%	No	21	84%
Si	10	40%	Si	4	16%
Tumor en la glándula suprarrenal			Presencia de necrosis		
No	25	100%	No	15	60%
Si	0	0%	Si	10	40%
Características generales de los Carcinomas Renales Cromófbos. Frecuencias simples					

Tabla 8. Sistemas de evaluación del grado nuclear

Grado nuclear Paner						
Grado nuclear Fuhrman	1	2	3	4	Total	
1	0	0	0	0	0	
2	3	0	0	0	3	
3	7	5	1	0	13	
4	0	3	6	0	6	
Total	10	8	7	0	25	

Tabla 9. FRECUENCIA DE ACUERDO AL ESTADIO PATOLOGICO

TNM	Frecuencia	Porcentaje
pT1a-N0-M0	3	12
pT1a-N1-M1	1	4
pT1b-N0-M0	3	12
pT1b-N0-M1	1	4
pT2a-N0-M0	4	16
pT2b-N0-M0	6	24
pT3a-N1-M1	1	4
pT3a-N0-M0	4	16
pT3b-N0-M0	1	4
pT4 - N0-M1	1	4
Total	25	100
Clasificación TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC)		

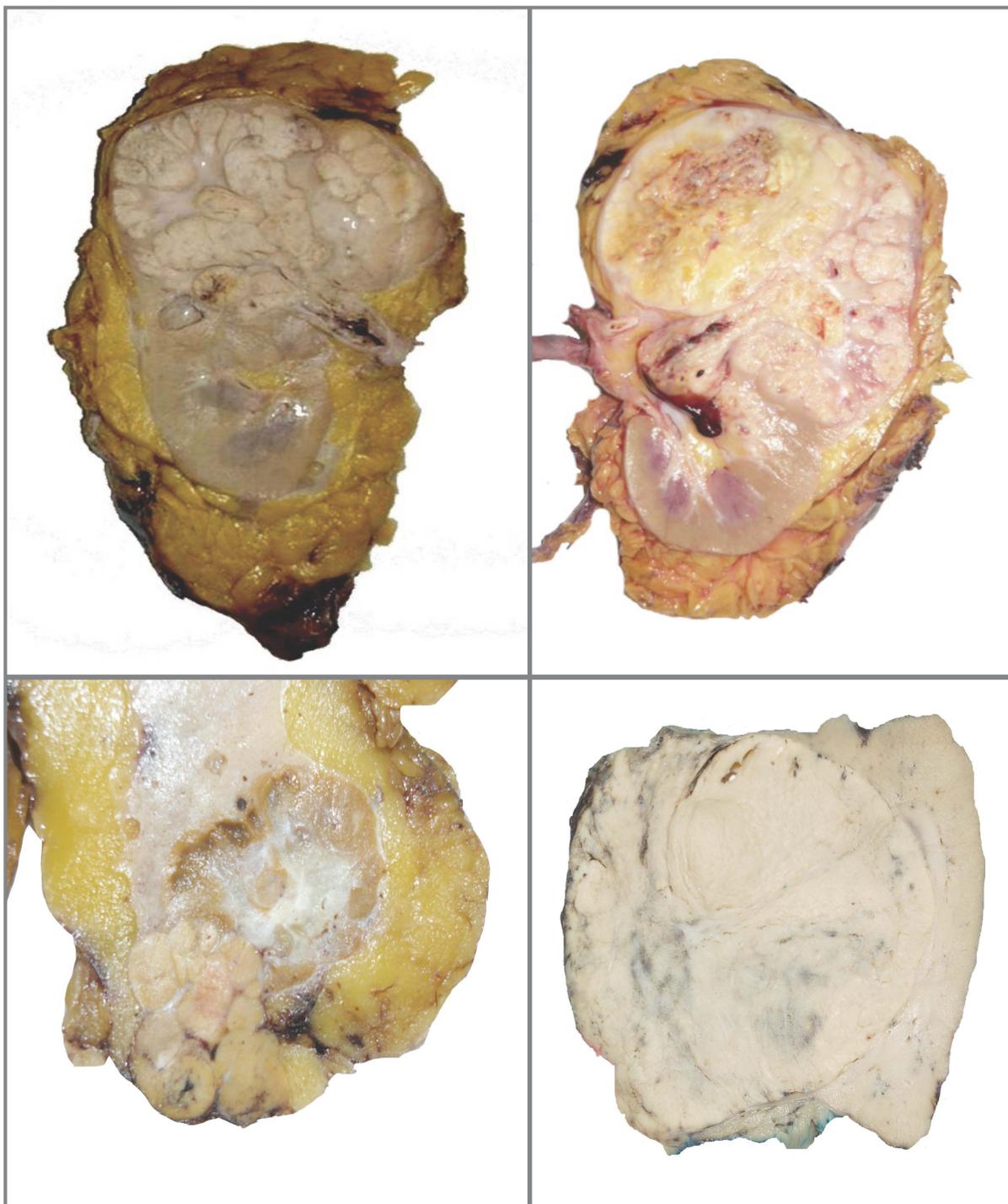


Figura 5. A) Tumor multilobulado con una coloración pardo-clara que caracteriza al carcinoma cromóforo. B) Áreas de necrosis y hemorragia del mismo tumor antes de la fijación. C) Tumor híbrido carcinoma cromóforo y oncocitoma, obsérvese la cicatriz central del oncocitoma y el carcinoma cromóforo lobulado que llega al tejido adiposo perirrenal (Probable Síndrome de Birt-Hogg-Dubé), D) Tumor grande de bordes circunscritos con áreas de hemorragia que traspasa la cápsula renal.

IV. DISCUSIÓN

El carcinoma de células cromófobas (CRCr) es un subtipo del carcinoma renal descrito por primera vez por Thoenes en 1985 ⁽¹⁾ en la actualidad este cuenta con características histoquímicas, ultraestructurales y genéticas específicas, por otro lado la primera descripción del oncocitoma renal fue por Zippel en 1942, ambas neoplasias presentan similar expresión de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6, apoyando la teoría vigente de un mismo origen para ambas entidades en “la nefrona distal”, por lo que están interrelacionadas y parecen ser parte de un mismo espectro de lesiones en el cual el oncocitoma y el carcinoma de células cromófobas son los dos extremos ⁽¹⁷⁾, por lo que es difícil el diagnóstico diferencial entre ambos, aunado a estos se encuentra el carcinoma renal de células claras variedad eosinófila por lo que es necesario auxiliarnos de estudios de inmunohistoquímica ya que estas tres entidades representan pronósticos distintos, los principales marcadores de inmunohistoquímica que permitieron discernir entre carcinoma renal de células claras y carcinoma cromóforo fueron las siguientes: positividad de CD117 y BCL2, así como negatividad de vimentina ayudaron a descartar los casos de Oncocitoma, la vimentina positiva nos permitió descartar casos de carcinoma renal de células claras variedad eosinófila, con lo cual se obtuvo únicamente 25 casos de Carcinoma Cromóforo sin embargo en la actualidad se han propuesto otros marcadores de inmunohistoquímica como lo son el PAX2, PAX8, antimitocondrial y CA IX, los cuales ayudan en a discernir entre estas tres entidades. En la literatura este tumor ocupa del 5-8% de todas las neoplasias, siendo la 6ª década de vida la presentación más común, en nuestro estudio representa la segunda neoplasia más frecuente con el 7% de todas las neoplasias epiteliales, después

del carcinoma renal de células claras e igual presentación en la 6° década de la vida. En el presente estudio se realizó una reclasificación inmunohistomorfológica, incluyendo el subtipo, así como la reevaluación del grado nuclear utilizando el sistema de gradificación más reciente propuesto por Paner y comparado con el de Fuhrman. En la literatura la variante clásica corresponde al 99.5% y solo el 0.5% es clasificado dentro de la variedad eosinófila, nosotros encontramos datos semejantes reportados por Alvarado-Cabrero y cols ⁽²⁾, el 56% correspondió a la variante clásica (14 casos), 44% a la variedad eosinófila (11 casos), cinco de los primeros también contenían áreas eosinófilas, se encontraron 2 casos con áreas sarcomatoides (8%) además de otro con un fibroma medular y un tumor híbrido compuesto por carcinoma cromóforo y oncocitoma, probable síndrome de de Birt-Hogg-Dubé. Crotty y col reportan un estadio patológico de T1 y T2 (86%), sólo el 10% muestran extensión extracapsular, y un 4% presentan compromiso a la vena renal ⁽¹⁶⁾; en nuestro estudio predominaron el estadio T2b y T3a, un 32% tuvo extensión al a cápsula renal y un 16% a la vena renal, sin embargo el número de pacientes que ellos analizan es el doble. El estadio patológico (pTNM) y el grado de Fuhrman son los factores pronósticos anatomopatológicos más importantes relacionados a la sobrevida, por lo que varios estudios coinciden con los estadios patológicos menores en este tumor y la atención se centró en poca relación con el grado nuclear, así es como surge una nueva propuesta de gradificación nuclear, la cual en nuestro estudio varios corresponderían a grado 1 de Paner, sin embargo de los cuatro pacientes con metástasis solo 2 corresponden a un grado nuclear alto y los otros dos con grado 1, uno de estos dos últimos casos es del tumor híbrido con probable síndrome de Birt-Hogg-Dubé. A partir de este estudio se han realizado otros similares Pérez-Pedroza y cols concluyen que existe una reproducibilidad

interobservador del grado propuesto por Paner, que varía de discreta a moderada por lo que creen es necesario esperar un consenso por las sociedades científicas ⁽¹⁸⁾.

V. CONCLUSIONES

Los carcinomas renales cromófobos representan el 7% de nuestra serie, es la segunda neoplasia más frecuente después del carcinoma renal de células claras en nuestra población, la variante eosinofílica presenta dificultades diagnósticas debido a la complejidad de los diagnósticos diferenciales, por lo que es necesario auxiliarse de técnicas de inmunohistoquímica. Faltan estudios de seguimiento para determinar si la clasificación de Paner es de utilidad pronóstica, un adecuado muestreo permitirá una adecuada clasificación histológica y estadio patológico, este último hasta el momento fuertemente asociado con la sobrevida; los estadios que más predominaron fueron T2b y T3a, por lo que quizá sea necesario reforzar una estrategia de detección temprana.

VI. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Bannash P, Schacht U, Storch E. Morphogenese und mikromorphologic epithelialer. Induktion und Histologic der Tumoren 1974; 81: 311-331.
- 2.- Alvarado-Cabrero I., Atencio-Chan A., et al. Carcinoma renal de células cromóforas. Un estudio clínico patológico de 36 casos. Gac Méd Méx , 2002; 138 (5): 421-425
3. - Tickoo SK., Amin MB. Discriminant nuclear features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. Analysis of their potential utility in the differential diagnosis. Am.J.Clin Pathol. 1998; 110(6): 782-787.
4. - Klatte T., M.D.Han Ken-ryu, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2008; 26: 604–609
- 5.- Dundr P., Pesl M., et al. Pigmented microcystic chromophobe renal cell carcinoma. Pathology – Research and Practice 2007; 203: 593–597.
- 6.- Alma Demirović A. Sanja Cesarec S., et al., Can renal oncocytoma be distinguished from chromophobe renal cell carcinoma by the presence of fibrous capsule?. Virchows Arch 2010; 456:85–89
- 7.- Yamaguchi T., Kuroda N., et al., Imprint Cytologic Features of Chromophobe Renal Cell Carcinoma Morphologically Resembling Renal Oncocytoma: Is This an Oncocytic Variant of Chromophobe Renal Cell Carcinoma?. Diagnostic Cytopathology, 2009; 38(7): 509-513
- 8.- Mathers M.E., Pollock A.M., et al. Cytokeratin 7: a useful adjunct in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. Histopathology 2002; 40: 563–567.
- 9.- Tejerina E. , González-Peramato P., Cytological features of chromophobe renal cell carcinoma, classic type. A report of nine cases. Cytopathology 2009; 20: 44–49.
10. Speicher MR., Schoell B., du Manoir S. et al. Specific loss of chromosomes 1,2,6,10,13,17 and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. Am. J. Pathol. 1994; 145: 356-364
- 11.- Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, et., al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. Am J Surg Pathol. 2002; 3:281-91.

- 12.- Cheville JC; Lohse C M; Zincke, H; Weaver AL; Blute ML. Comparisons of Outcome and Prognostic Features Among Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma Am J of Surg Pathl 2003; 5:612-618.
- 13.- Cheville JC, Lohse CM, et al. Chromophobe Renal Cell Carcinoma: The Impact of Tumor Grade on Outcome. Am J Surg Pathol. 2012; 36 : 851-856.
- 14.- Souza DLB, Bernal PM. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cancer renal en España: estimaciones y proyecciones para el period 1998-2022 Actas urológicas españolas: órgano oficial de difusión de la Asociación de urología. 2012;9:521-526
- 15.- Pardo p, Rodríguez Faba o, Palou J, et al. Relevancia de los factores predictivos clínico-patológicos vigentes en el carcinoma renal de células Actas urológicas españolas: órgano oficial de difusión de la Asociación de urología. 2012;9:527-531
- 16.-Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM.: Chromophobe cell renal carcinoma: clinicopathological features of 50 cases. J Urol 1995; 154: 964-967.
- 17.- López J, Velasco V, Ortega F. Expresión de MLH1, MSH2 y MSH6 en oncocitomas y carcinomas de células cromóforas renales. Revista española de patología. 2009; 42: 31-37
- 18.- Pérez-Pedrosa, J.A. Ortiz-Rey, Y. Lorenzo-Mahía, B. Iglesias-Rodríguez, A. Peteiro-Cancelo, J. González-Carreró Interobserver reproducibility of a grading system for chromophobe renal cell carcinoma. Actas Urológicas 2013; 6: 338-341

VII. ANEXOS

CLASIFICACIÓN TNM AMERICAN JOINT COMITEE ON CANCER (AJCC)	
ACCJ 2002 ¹	ACCJ 2010 ²
<ul style="list-style-type: none"> • T1a<4 cm • T1b 4-7 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • T1a<4 cm • T1b 4-7 cm
<ul style="list-style-type: none"> • T2>7 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • T2a 7-10 cm • T2b > 10 cm
<ul style="list-style-type: none"> • T3a Grasa peri-renal, glándula suprarrenal 	<ul style="list-style-type: none"> • T3a Trombo en vena renal • Grasa peri-renal
<ul style="list-style-type: none"> • T3b Trombo infradiafragmático 	<ul style="list-style-type: none"> • T3b Trombo en cava infradiafragmática
<ul style="list-style-type: none"> • T3c Trombo infradiafragmático 	<ul style="list-style-type: none"> • T3c Trombo infradiafragmático
<ul style="list-style-type: none"> • T4 fascia de Gerota 	<ul style="list-style-type: none"> • T4 Fascia de Gerota, glándula suprarrenal
<ul style="list-style-type: none"> • N1 Un ganglio regional 	<ul style="list-style-type: none"> • N1 Ganglios positivos (no importa el número)
<ul style="list-style-type: none"> • N2 Más de un ganglio regional 	<ul style="list-style-type: none"> • No hay N2
Anexo 1. ¹ American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 6ª edición, 2002. ² American Joint Comitee on Cancer (AJCC) 7a edición, 2010.	



1. Datos Generales

Folio: Número de Seguridad Social:

Edad: años meses Sexo:



2. Datos Macroscópicos

590-08

Clave del estudio

Tipo de espécimen: Riñón afectado:

Sitio del riñón afectado: Tamaño del tumor (cm):

Presencia de glándula suprarrenal: Tumor en la glándula suprarrenal:

Invasión a la cápsula renal: Invasión a la fascia de Gerota:

Invasión a la vena renal: Invasión linfática:

Necrosis: Presencia de metástasis:

3. Datos Microscópicos

Tipos histológicos: Mixto:

Medición del núcleo (µm): Grado nuclear (Fuhrman): GNUCLEARpaner

Anticuerpos/IHQ	Presencia	Intensidad	Extensión
Hierro Coloidal	<input type="text" value="Presente"/>	<input type="text" value="Debil"/>	<input type="text" value="26-50%"/>
CK-7	<input type="text" value="Presente"/>	<input type="text" value="Intenso"/>	<input type="text" value="76-100%"/>
BCL2	<input type="text" value="Presente"/>	<input type="text" value="Debil"/>	<input type="text" value="26-50%"/>
C-kit	<input type="text" value="Presente"/>	<input type="text" value="Moderado"/>	<input type="text" value="76-100%"/>
CK20	<input type="text" value="Ausente"/>	<input type="text" value="No Aplica"/>	<input type="text" value="No Aplica"/>
EMA	<input type="text" value="Ausente"/>	<input type="text" value="No Aplica"/>	<input type="text" value="0-25%"/>
Vimentina	<input type="text" value="Ausente"/>	<input type="text" value="No Aplica"/>	<input type="text" value="No Aplica"/>
AMACR	<input type="text" value="Presente"/>	<input type="text" value="Moderado"/>	<input type="text" value="76-100%"/>

4. Estadío Patológico (pTNM):

Tumor Diseminación a ganglios linfáticos Metástasis

Anexo 2. Base de datos, con codificación de las variables en Access