



# Carcinoma de células renales: factores patológicos pronósticos, estadificación y clasificación histopatológica

Elsa Acosta-Jiménez,<sup>a</sup> Debbie Jerónimo-Guerrero,<sup>a</sup> María de los Ángeles Macías-Clavijo,<sup>a</sup> Deia Rivera-Diez,<sup>a</sup> Liliana Hernández-Briseño,<sup>a</sup> Edgar Beltrán-Suárez,<sup>b</sup> Jocabed Martínez-Olivares,<sup>a</sup> Ulises Ángeles-Garay<sup>c</sup>

## Renal cell carcinoma: pathological prognostic factors, staging and histopathological classification of 355 cases

**Background:** New morphologic entities for Renal Cell Carcinoma (RCC) that influence the prognosis have been described. Clinical staging has also undergone several modifications, the last one published in 2010 7th edition of the American Joint Committee on Cancer. The aim of this article is to determine the prevalence of histological subtypes, Fuhrman grading and clinical staging of renal cell carcinomas.

**Methods:** This is a retrospective, descriptive and comparative study, from January 2008 to June 2013. 355 cases of RCC were reclassified according to nuclear grading and new histopathological diagnostics and staging according to the TNM. A Kappa index was used for the diagnostic concordance and nuclear grading.

**Results:** Conventional renal cell carcinoma corresponded to 84.51 %, followed by chromophobe carcinoma and papillary. Less common subtypes were: multilocular cystic carcinoma, papillary clear cell carcinoma and others. Nuclear grading was directly related to the tumoral size and clinical staging ( $p < 0.001$ ). The predominant stage was pT1b N0 M0, followed by pT3a N0 M0.

**Conclusions:** The most frequent tumor was clear cell RCC, followed by chromophobe carcinoma and papillary carcinoma. Nuclear grading, necrosis, eosinophilic cells areas with areas of sarcomatoid and rhabdoid differentiation are prognostic factors associated with an increased aggression and risk of metastases.

### Keywords Palabras clave

Carcinoma, Renal Cell	Carcinoma de células renales
Kidney neoplasms	Neoplasias renales
Urologic neoplasms	Neoplasias urológicas

Los carcinomas de células renales (CCR) representan el 3 % de todas las neoplasias. En nuestro país constituye el 1.5 % de todos los cánceres, y son la tercera neoplasia maligna más frecuente del tracto genitourinario. En Estados Unidos se presentan aproximadamente 30 000 nuevos casos cada año con 12 000 muertes por enfermedad.<sup>1-3</sup> En 1999 ocasionó la muerte en el 2.2 % en hombres y en el 1 % en mujeres en nuestro país, según el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México. La clasificación de los tumores renales fue propuesta en el 2004 por la OMS, esta clasificación resumió las contribuciones de clasificaciones previas, en particular la de Mainz y Heldelberg.<sup>4,5</sup> La actualización más reciente de esta clasificación (4a edición) fue propuesta por el Estudio Clínico Patológico de Tumores Renales en Tokio, Japón (2010), aunque esta describe entidades basadas en análisis genéticos y patológicos con los recientes avances se han propuesto nuevos subtipos.<sup>4-7</sup> La Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) ha categorizado estas lesiones (clasificación de Vancouver) y propuesto algunas como nuevas neoplasias epiteliales: el CCR túbulo-quístico, CCR asociado a enfermedad quística adquirida, CCR papilar de células claras, CCR con traslocación de genes de la familia MiT, CCR asociado al síndrome de leiomiomatosis hereditaria (Síndrome de Reed) y otras como entidades provisionales.<sup>8</sup> El presente estudio tiene como finalidad proporcionar información de los subtipos, incluidas las nuevas entidades, así como las características secundarias relacionadas con el pronóstico, clasificación nuclear y el estadio clínico.

## Métodos

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

De los archivos de anatomía patológica se seleccionaron todos aquellos especímenes (biopsias renales,

<sup>a</sup>Servicio de Anatomía Patológica

<sup>b</sup>Servicio de Urología

<sup>c</sup>Servicio de Epidemiología

Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Elsa Acosta-Jiménez

Teléfono: (55) 5724 5900, extensión: 23052

Correo electrónico: elsa\_acosta25@hotmail.com

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 06/03/2015

**Introducción:** recientemente se han descrito nuevas entidades morfológicas de carcinomas de células renales (CCR) que influyen en el pronóstico. La estadiación clínica también ha sufrido modificaciones. El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia de los subtipos histológicos, el grado nuclear de Fuhrman y el estadio clínico del CCR.

**Métodos:** estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de enero de 2008 a junio de 2013. Se analizaron 355 casos de CCR, fueron reclasificados de acuerdo con el grado nuclear y nuevos diagnósticos histopatológicos (clasificación de Vancouver) y estadiados de acuerdo con el TNM. Se realizó índice de Kappa para la concordancia diagnóstica y gradación nuclear, la asociación de

variables cualitativas fue comparada con chi cuadrada.

**Resultados:** el CCR clara convencional fue del 84.5 %, seguido del cromóforo y papilar. Otros subtipos menos frecuentes fueron: el carcinoma quístico multilocular, el CCR papilar de células claras y otros. El grado nuclear estuvo directamente relacionado con el tamaño tumoral y con el estadio clínico ( $p < 0.001$ ). El estadio que predominó fue el pT1b N0 M0, seguido del pT3a N0 M0.

**Conclusiones:** el tumor más frecuente fue el CCR clara, seguido del cromóforo y papilar. El grado nuclear, necrosis, áreas eosinófilas, sarcomatoides y rabdoideas son factores pronósticos asociados a mayor agresividad y riesgo de metástasis.

## Resumen

nefrectomía parcial, radical o total) con diagnóstico histológico de carcinoma renal (tumores epiteliales malignos); se incluyeron los pacientes mayores de 16 años de edad, de ambos sexos, que contaran con expediente clínico, bloques de parafina y laminillas con tumor viable para el estudio. De los archivos clínicos se tomaron los datos demográficos de los pacientes, de los reportes de histopatología se tomaron datos del examen macroscópico como: lateralidad, localización (polo superior, medio o inferior) focalidad (unifocal, multifocal), tamaño, márgenes, involucro de la glándula suprarrenal, invasión venosa y linfática, así como áreas de necrosis y hemorragia. La presencia de metástasis y de ganglios linfáticos regionales se tomó de los estudios radiológicos, el estadio patológico se estableció de acuerdo con el sistema tumor-ganglios-metástasis (TNM) publicado en las guías de la estadiación del carcinoma de células renales por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su séptima edición, publicada en 2010. Auxiliados por el microscopio de luz Leica con objetivos de 4×, 10× y 40×, de acuerdo con los patrones arquitecturales, que ocuparon más del 10 % de la neoplasia (cuadro I), se realizó una reclasificación de los diagnósticos histopatológicos con la tinción rutinaria (hematoxilina y eosina), solo se utilizaron estudios de inmunohistoquímica para confirmar algunas lesiones con dificultad diagnóstica.

El grado nuclear también fue reclasificado, la gradación se realizó de acuerdo con el área de mayor grado nuclear, independientemente del tamaño. Las mediciones fueron realizadas con fotomicrografías obtenidas con la cámara digital Moticam 2300, número de serie SO11263M (Motic Images Plus 2.0 ML) y el microscopio de luz Leica Microsystems Wetzlar Gim6V tipo: 020-518.500DM/LS con ampliaciones a 100X y 400X, utilizando mediciones en  $\mu\text{m}$ , se tomó como referencia la clasificación de Fuhrman:

- Grado 1: núcleo pequeño, redondo, de 10  $\mu\text{m}$ , hipercromático que recuerda a linfocitos maduros, el nucléolo no es visible y la cromatina es fina (aumento 400×).
- Grado 2: núcleo ligeramente irregular de 15  $\mu\text{m}$  tienen una cromatina fina granular “abierta” con nucléolo poco aparente a un aumento de 400×.
- Grado 3: núcleo irregular de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  con nucléolo prominente a un aumento de 100×.
- Grado 4: núcleos similares al grado 3 pero con mayor pleomorfismo, multilobulados y con cromatina gruesa.

**Cuadro I** Clasificación modificada de los tumores de células renales en adultos<sup>4,6,8</sup>

- Tumores de células renales malignos:
  - Carcinoma renal de células claras
  - Carcinoma de células renales papilar
  - Carcinoma de células renales cromóforo
  - Carcinoma de conductos colectores de Bellini
  - Carcinoma túbulo-quístico
  - Carcinoma renal medular
  - Carcinoma renal asociado con la traslocación Xp11.2 /TFE3 (MitTF/TFE)
  - Carcinoma asociado con neuroblastoma
  - Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
  - Carcinoma de células renales no clasificado
  - Carcinoma renal papilar de células claras
  - Carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida
  - Carcinoma de células renales quístico multilocular de bajo potencial maligno
  - Neoplasias de células renales de bajo potencial maligno
  - Neoplasia de células renales en enfermedad renal terminal
  - Tumor renal con “patrón folicular tiroideo”

Se diseñó una base de datos con codificación de las variables en el programa de cómputo Microsoft Access, de la cual se obtuvieron variables cuantitativas (media  $\pm$  desviación estándar). Las variables categóricas se presentaron como frecuencias simples y proporciones. Se realizó índice de Kappa para determinar la concordancia diagnóstica y la gradación nuclear; la asociación de variables cualitativas fueron comparadas mediante la prueba de chi cuadrada.

## Resultados

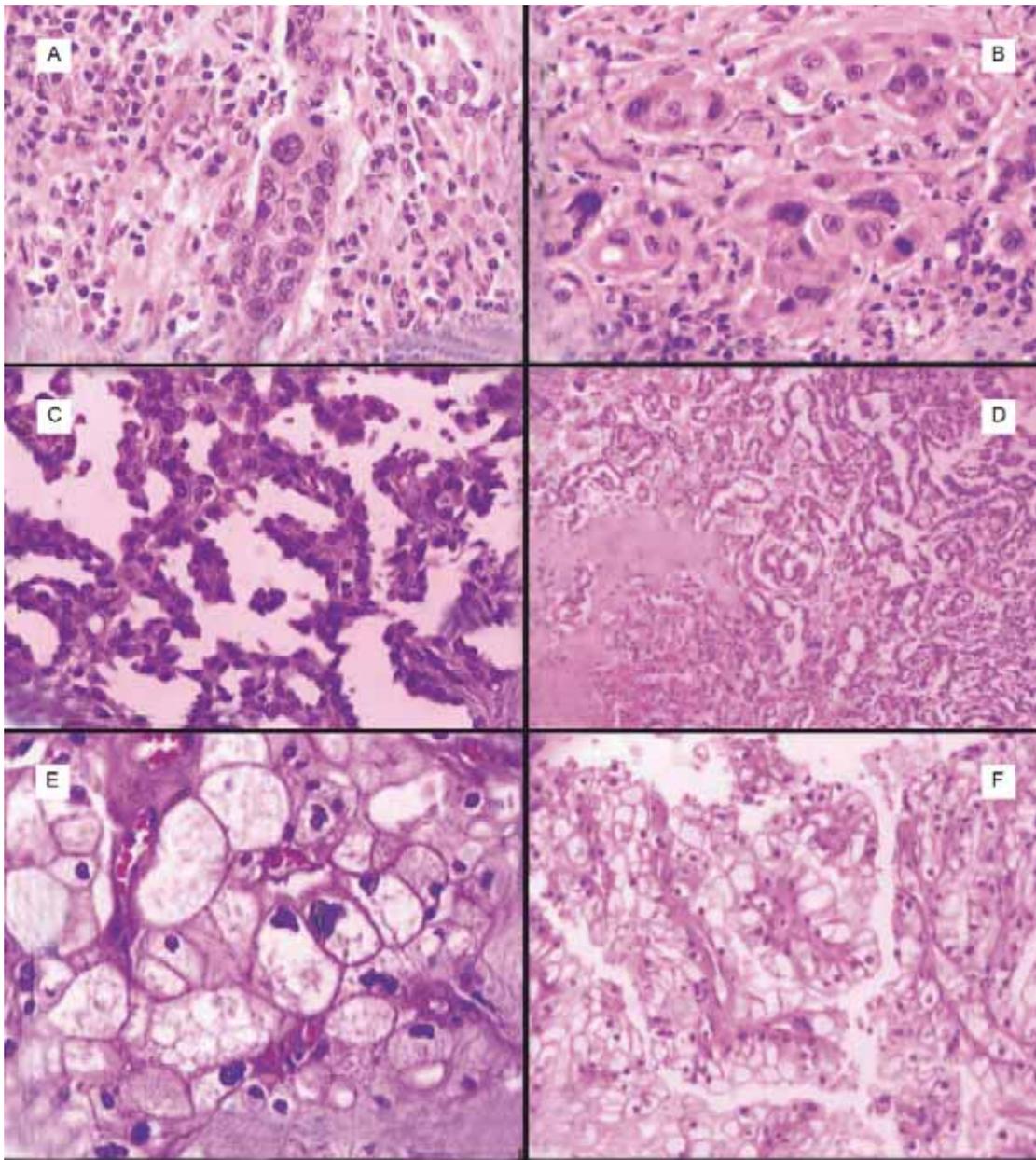
Se incluyeron en el estudio un total de 428 casos, de los cuales se excluyeron 73 pacientes por no contar con laminillas ni bloques de parafina o estudios de

imagen que hubieran permitido obtener el estadio clínico de su enfermedad. Se analizó un total de 355 casos, el número de laminillas varió de 10 a 25 por caso. El procedimiento realizado con más frecuencia fue la nefrectomía radical, de estos casos solo 24.23 % contaron con glándula suprarrenal, estas características generales y los datos demográficos de los tumores renales epiteliales se resumen en el cuadro II.

Se obtuvo el porcentaje de los diagnósticos histopatológicos iniciales: El carcinoma renal de células claras convencional (CRCCC) correspondió a 330 casos (92.96 %), seguido del carcinoma células renales cromóforo (CCR cromóforos) con 16 casos (4.51 %) y solo 5 pacientes correspondieron al carcinoma de células renales papilar (CCR papilares) (1.41 %); otras variantes tumorales se presentaron con menor frecuencia.

**Cuadro II** Datos demográficos y características generales de los Tumores epiteliales malignos

Variable	Frecuencia	%	Variable	Frecuencia	%
Género			Extensión al seno renal		
Hombre	217	61.13	No	305	85.92
Mujer	138	38.87	Sí	50	14.08
Tipo de especimen			Extensión a la arteria renal		
Nefrectomía radical	309	87.04	No	343	96.62
Nefrectomía simple	36	10.14	Sí	12	3.38
Nefrectomía parcial	6	1.69	Invasión a la cápsula renal		
Otros	4	1.13	No	194	54.65
Lateralidad			Sí		
Derecho	206	58.03	Invasión a la fascia de Gerota		
Izquierdo	149	41.97	No	280	78.87
Sitio afectado			Sí		
Polo superior	92	25.92	Invasión a la vena renal		
Polo inferior	60	16.90	Sí	51	14.37
Polo superior y tercio medio	53	14.93	Invasión linfática		
Tercio medio	46	12.96	No	312	87.89
Polo inferior y tercio medio	30	8.45	Sí	43	12.11
No determinado	74	20.85	No	304	85.63
Tumor en suprarrenal			Presencia de necrosis		
No	350	98.59	No	220	61.97
Sí	5	1.41	Presencia de metástasis		
No	346	97.46	No	328	92.39
Sí	9	2.54	Sí	27	7.61



**Figura 1** Carcinoma de conductos colectores, véase la apariencia glandular, el infiltrado inflamatorio neutrofílico que los acompaña y el núcleo grande con nucléolo prominente (A, B). Carcinoma renal papilar tipo 1, arquitectura papilar y bajo grado nuclear (C). Carcinoma túbulo-quístico de apariencia compacta (D). Carcinoma renal cromóforo clásico, véase las membranas nucleares reforzadas a la periferia (e). Carcinoma Renal papilar de células claras con bajo grado nuclear (F). (H&E Amplificación original X 400)

Se revisaron nuevamente todas las preparaciones histológicas para recategorizar las lesiones y registrar otras características histomorfológicas. La distribución fue la siguiente: el carcinoma de células renales claras convencional fue el que predominó en el 84.51 % que correspondió a 300 pacientes; seguido del carcinoma cromóforo en el 9.30 %, correspondiente a 33 pacientes; en tercer lugar el carcinoma papilar en el 2.2 %, es decir en 8 pacientes; con menor frecuencia se presentaron el carcinoma quístico multilocular, el carcinoma papilar de células claras, dos casos como carcinoma de

conductos colectores, dos tumores híbridos: CRCCC con un carcinoma renal papilar tipo 2, y un carcinoma cromóforo con un oncocitoma, en un caso no fue posible clasificar la lesión (en la figura 1 se ejemplifica la apariencia histológica de algunas de estas entidades). Se obtuvo la equivalencia diagnóstica de los tumores epiteliales malignos, del diagnóstico histopatológico inicial con el final, para estimar la concordancia diagnóstica, con un índice de Kappa de 0.51 con una  $p < 0.01$ , encontrando 6 casos más de carcinoma papilar y 15 más de carcinoma cromóforo (cuadro III).

Otra característica histomorfológica importante a estudiar fue el grado nuclear, se obtuvo el grado nuclear inicial y el grado nuclear final, en el que además de las características histomorfológicas nucleares se realizaron mediciones. En ambas evaluaciones predominó el grado nuclear 2 y en la clasificación final el grado menos frecuente fue el grado 3 (figura 2). La concordancia fue de débil a moderada (cuadro IV). El grado nuclear se asoció con el tamaño (estadio del tumor), encontrando que a mayor grado nuclear, mayor tamaño tumoral y mayor estadio tumoral ( $p < 0.001$ ) (figuras 3 y 4).

Se estudiaron las características histomorfológicas secundarias como: cambios eosinofílicos celulares, diferenciación sarcomatoide, rabdoide y todas aquellas lesiones que acompañaban a los carcinomas, 229 no presentaron ninguna otra característica. El resto se dividió en dos grupos: los que presentan características histomorfológicas secundarias relacionadas con una mayor agresividad del tumor (figura 5) y aquellas características histomorfológicas secundarias que no modifican el pronóstico (cuadro V).

Otra característica analizada fue la necrosis, que se consideró positiva a partir de un foco microscópico a bajo aumento, en 135 casos (38.03 %) fue positiva. Todos los casos de necrosis se asociaron con la pre-

sencia de metástasis, encontrando que de los 28 casos con metástasis, el 71.34 % presentó necrosis; mientras que de los 325 casos que no tuvieron metástasis, solo 35 % tuvo necrosis ( $p = 0.001$ )

El estadio patológico que predominó fue el pT1b N0 M0 con el 29.58 %, en el cuadro VI se muestran las combinaciones que presentaron nuestros pacientes y en la figura 6 algunos ejemplos macroscópicos de ellos. Los porcentajes del estadio del tumor y los subtipos histológicos diagnosticados se resumen en el cuadro VII.

## Discusión

La incorporación de técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular como auxiliares diagnósticos en la práctica cotidiana ha traído como resultado una evolución en la clasificación de los tumores epiteliales en años recientes. Las variantes más comunes ocupan del 85 al 90 %; solo el 10 % son menos frecuentes o están relacionados a carcinomas familiares. El carcinoma de células renales cromóforo es el segundo tumor más frecuente en nuestra población, a diferencia de lo reportado en la literatura internacional, pro-

**Cuadro III** Concordancia diagnóstica

Diagnóstico final	Diagnóstico inicial					
	Carcinoma de células renales claras	Carcinoma de células renales papilares	Carcinoma de células cromóforas	CCR quístico multilocular	Otros	Total
Carcinoma de células renales claras	298	6	15	4	7	330
Carcinoma de células renales papilares		4			1	5
Carcinoma de células cromóforas			16			16
Mixtos	1					1
Otros		1	2			3
Total	299	11	33	4	8	355

Concordancia diagnóstica del diagnóstico histopatológico inicial con el diagnóstico histopatológico final.  
Kappa = 0.51,  $p < 0.01$

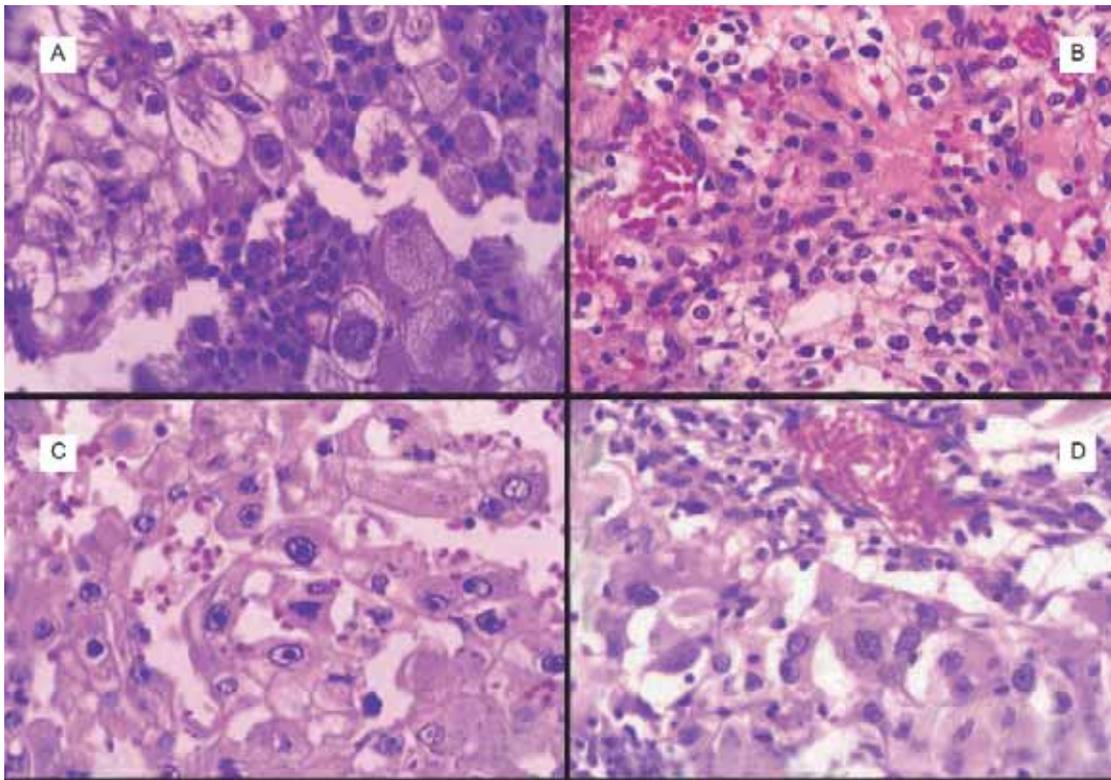


Figura 2 Carcinoma renal de células claras de tipo convencional con grado de Fuhrman 3. Véanse los núcleos de mayor tamaño, con mayor irregularidad nuclear y nucléolo prominente. (H&E Amplificación original X 400)

bablemente porque en la práctica cotidiana se carece de inmunohistoquímica como una herramienta auxiliar para diferenciarlo del carcinoma renal de células claras con áreas eosinófilas, además de que en algunos tumores existe una mezcla de células con características morfológicas del oncocitoma y del carcinoma de células renales cromóforo, por lo que estos tumores no deben tratar de categorizarse en una u otra entidad, sino que deben considerarse como “híbridos” lo cual se reconoce como una subcategoría de carcinoma de células renales cromóforo, aunque algunos prefieren el término de neoplasia oncocítica de potencial maligno incierto.<sup>8</sup> En nuestro estudio encontramos un carcinoma cromóforo combinado con un oncocitoma (tumor híbrido/probable síndrome de Birt-Hogg-Dubé). Catalogado como el segundo más frecuente en la literatura está el carcinoma de células renales papilar que ocupa el tercer lugar en nuestra población, invirtiéndose con respecto al cromóforo. La presencia de papilas en los diversos tumores epiteliales plantean dificultades en la práctica cotidiana,<sup>9</sup> desde un carcinoma renal de células claras convencional, hasta un carcinoma renal papilar y más raramente la presencia de tumores híbridos, que aún se desconoce si hay una significancia clínica, sin embargo, la presencia de estos nos permite plantearnos preguntas sobre la histogénesis de estos tumores. Además de los mencio-

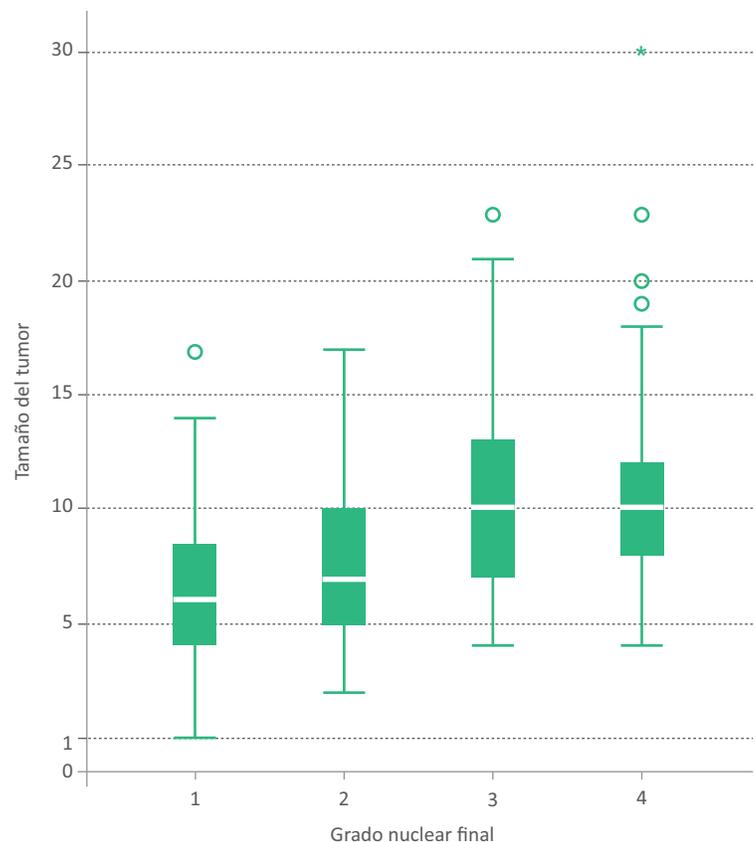


Figura 3 A mayor grado nuclear mayor tamaño tumoral

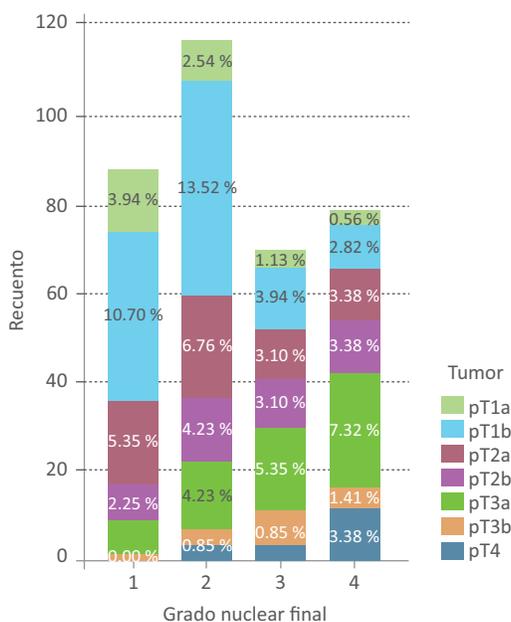


Figura 4 Existe diferencia en los porcentajes del estadio tumoral y el grado nuclear ( $p < 0.001$ )

nados anteriormente, hay que considerar las nuevas neoplasias epiteliales propuestas en la clasificación de Vancouver que plantean diagnósticos diferenciales con el carcinoma de células renales papilar, como lo es el carcinoma de células renales túbulo-quístico (CCR-TQ), el carcinoma de células renales papilar de células claras (CCRP-CC/túbulo-papilar), el carcinoma de células renales con traslocación Xp11 y otras entidades menos comunes: como el carcinoma de células renales tubular mucinoso y de células fusiformes,<sup>4-8</sup> todas ellas seguramente categorizadas anteriormente como carcinoma de células renales papilar, lo cual puede explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio, aquellos carcinomas de células renales papilar, con características oncocíticas no deben ser identificados como un subtipo específico,<sup>8</sup> otras de las entidades en menor porcentaje que encontramos fue el carcinoma de células renales quístico multilocular, que en la clasificación de 2004 se definió como un tumor compuesto en su totalidad por numerosos quistes, con septos que contienen numerosos grupos

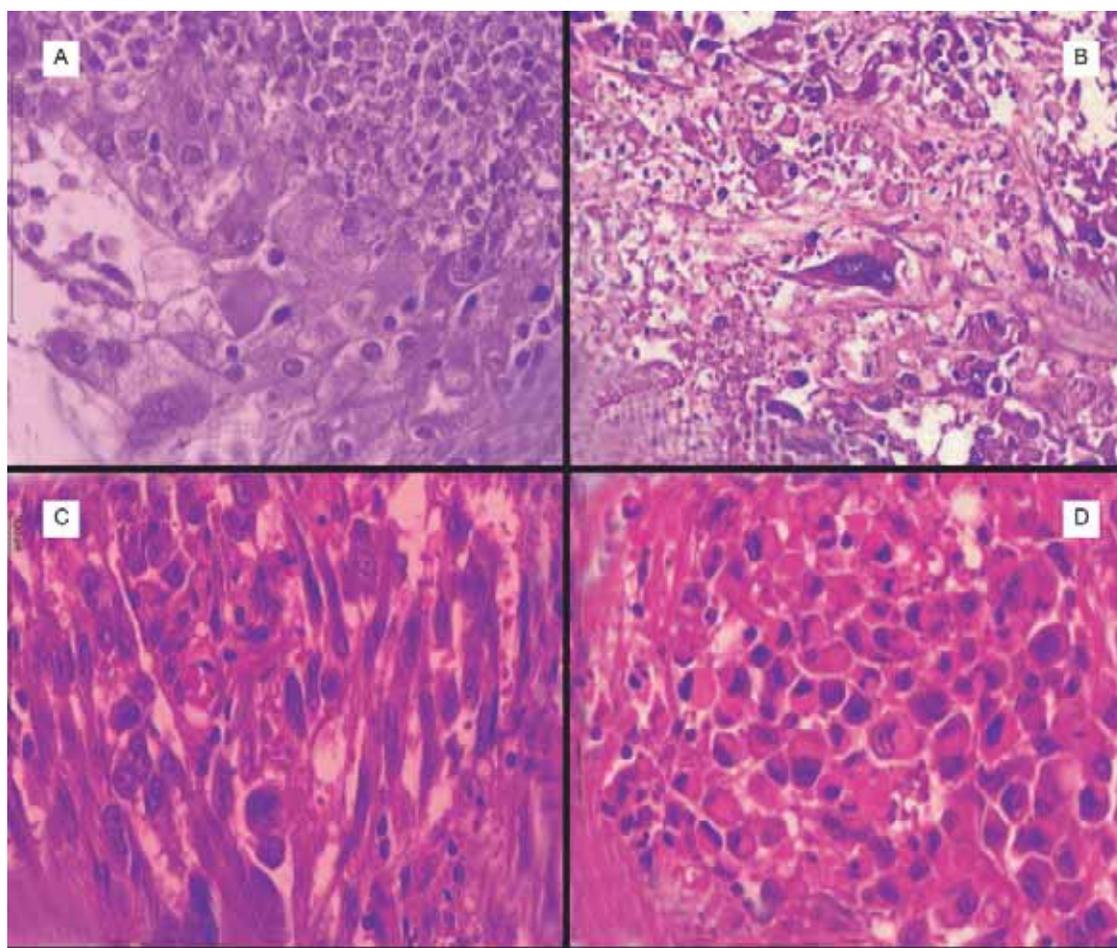


Figura 5 Carcinoma renal de células claras con áreas eosinófilas, alto grado nuclear adyacente a zonas de necrosis. (A) Carcinoma renal de células claras convencional con núcleo de más de 20 micras grado de Fuhrman 4. (B) Áreas de diferenciación sarcomatoide. (C) Áreas de diferenciación rabdoide. (D) (H&E Amplificación original X 400)

**Cuadro IV** Concordancia de los grados nucleares

Grado nuclear inicial	Grado nuclear final				Total
	1	2	3	4	
0	2	4	5	3	14
1	18	8	3	2	31
2	60	79	25	15	179
3	7	24	27	24	82
4	1	3	10	35	49
TOTAL	88	118	70	79	355

Concordancia en el grado nuclear inicial con el final realizado con mediciones  $\mu\text{m}$ . kappa = 0.25,  $p < 0.01$

de células claras indistinguibles de carcinoma de células claras grado 1. Múltiples publicaciones con más de 5 años de seguimiento no han reportado recurrencia ni metástasis, con base en el excelente pronóstico. La ISUP los redefinió como neoplasia de células renales quística multilocular de bajo potencial maligno.<sup>8</sup> Otro de los cambios fue aplicado al carcinoma de conductos colectores, se estableció que el tumor debe mostrar las siguientes características: una parte de la lesión debe involucrar a la médula renal, formación predominante de túbulos, presentar reacción desmoplásica estromal, características citológicas de alto grado, patrón de crecimiento infiltrante y ausencia de otros subtipos típicos de carcinoma de células renales o carcinoma urotelial. Enfatizando este último punto, se considera que al presentar carcinoma urotelial focal debe ser diagnosticado como carcinoma urotelial con diferenciación glandular prominente.<sup>8</sup>

En el sistema Fuhrman, los criterios están sujetos a errores interobservador, en particular, para el grado 2-3.<sup>10</sup> En nuestro estudio realizamos mediciones micro-métricas, las cuales no se realizan cotidianamente por no contar con esta herramienta, y encontramos una concordancia débil a moderada con respecto al grado nuclear inicial en el que no se utilizó esta herramienta, así como Kappa de 0.25 ( $p < 0.001$ ). Desde su reporte original de la clasificación de Fuhrman, con base en el grado nuclear en diversos estudios, se reporta la utilidad de este como factor pronóstico; Zantana *et al.*<sup>11</sup> encontraron relación entre el grado nuclear 3 y 4 con un comportamiento más agresivo. Investigaciones recientes han evaluado específicamente la validez de la clasificación de Fuhrman con los tipos histológicos, específicamente para el carcinoma renal papilar y el carcinoma de células cromóforas, para el primero se ha intentado

utilizar la prominencia nucleolar; sin embargo se ha encontrado una utilidad superior en la clasificación de Fuhrman por lo que se sugiere seguir empleando esta última.<sup>12,13</sup> Para el carcinoma de células cromóforas no se ha encontrado relación del grado nuclear de Fuhrman con el pronóstico, por lo que Paner *et al.*<sup>14</sup> han propuesto otra clasificación nuclear, sin embargo aún no existe un consenso internacional para su aplicabilidad, nosotros asociamos el grado nuclear con el tamaño y estadio tumoral, encontramos a mayor grado nuclear, mayor tamaño tumoral y mayor estadio del tumor ( $p < 0.001$ ), independientemente del subtipo histológico, por lo que ratificamos la importancia de este como factor pronóstico.<sup>15</sup> En el presente estudio también se realizó una reestadificación clínica; durante las últimas décadas el estadio patológico (sistema TNM) ha sufrido varias modificaciones como un intento de mejorar el valor predictivo pronóstico,<sup>16</sup> la más reciente es la publicada en el 2010 por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su séptima edición,<sup>17</sup> con cambios significativos: el T2 se subdivide en T2a para tumores entre 7 y 10 cm de tamaño, y T2b para los tumores mayores a 10 cm confinados al 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. Existe evidencia de la dependencia del tamaño con la infiltración del seno renal, ambos con importancia pronóstica. En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre el tipo histológico y el estadio clínico, sin embargo en otros estudios se ha encontrado relación entre el tipo histológico y la sobrevida de los pacientes como en el estudio de Patard *et al.*<sup>18,19</sup>

**Cuadro V** Características histológicas secundarias

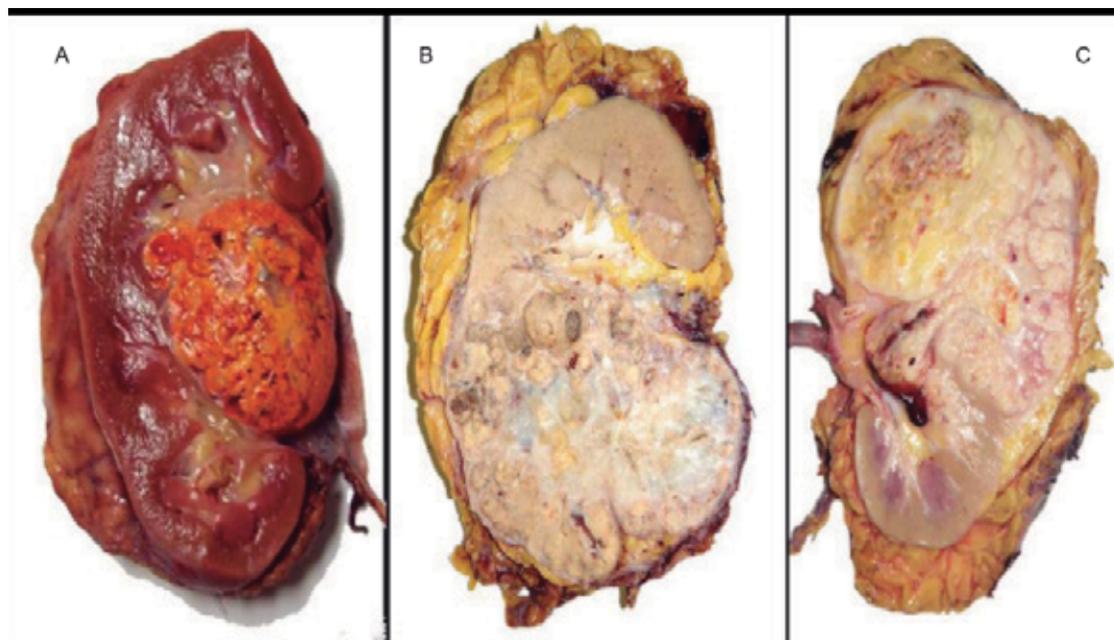
Diagnóstico histológico final	F	%	M	Diagnóstico histológico final	F	%	M
Sin otras características histológicas				CRCCC con hiperplasia epitelial renal	1	0.28	
CRCCC	229	64.51	10	CRCCC con un leiomioma de 0.4 cm	1	0.28	
Carcinoma cromóforo	27	7.61	1	Neoplasia epitelial renal de bajo potencial maligno	1	0.28	
Carcinoma renal papilar Tipo 2	7	1.97		Características histológicas secundarias de mayor agresividad			
Carcinoma de células renales quístico multilocular	4	1.13		CRCCC/áreas eosinófilas	43	12.11	
Carcinoma renal papilar de células claras	4	1.13		CRCCC/diferenciación sarcomatoide	15	4.23	9
Carcinoma de conductos colectores	2	0.56	1	CRCCC/áreas eosinófilas/ rabdoideas	4	1.13	2
Carcinoma renal papilar Tipo 1	2	0.56		Carcinoma cromóforo /sarcomatoide	3	0.85	2
Carcinoma de células renales no clasificados				CRCCC/áreas eosinófilas/ cromófobas	1	0.28	2
CRCCC con áreas cromófobas	1	0.28		CRCCC/sarcomatoide focal	1	0.28	
CRCCC con carcinoma renal papilar Tipo 2	1	0.28		Carcinoma cromóforo más oncocitoma, áreas rabdoideas	1	0.28	
Características histológicas secundarias que no modifican el pronóstico.				CRCCC/sarcomatoide / rabdoideas	1	0.28	1
Carcinoma cromóforo y fibroma medular	1	0.28		CRCCC/sarcomatoide / eosinófilas	1	0.28	
Carcinoma cromóforo con hiperplasia renal epitelial	1	0.28		Carcinoma renal papilar Tipo 2 /sarcomatoide	1	0.28	
CRCCC con adenoma papilar renal cortical	1	0.28		Total	355	100.00	

Las áreas eosinófilas, sarcomatoides y rabdoideas tienen 5.7 veces más riesgo de presentar metástasis, principalmente el Carcinoma Renal de Células Claras Convencional (CRCCC) con áreas eosinófilas ( $p < 0.001$ )

**Cuadro VI** Frecuencia de estadio patológico

TNM*	Frecuencia	%	TNM*	Frecuencia	%
pT1b-N0-M0	105	29.58	pT3b-N1-M0	3	0.85
pT3a-N0-M0	60	16.90	pT3a-N1-M0	2	0.56
pT2a-N0-M0	58	16.34	pT4-N1-M0	2	0.56
pT2b-N0-M0	44	12.39	pT2b-Nx-M1	1	0.28
pT1a-N0-M0	28	7.89	pT3a-N1-M1	1	0.28
pT3b-N0-M0	13	3.66	pT1b-N0-Mx	1	0.28
pT4-N1-M1	6	1.69	pT3a-Nx-M0	1	0.28
pT4-N0-M1	6	1.69	pT2a-N0-Mx	1	0.28
pT1b-N0-M1	4	1.13	pT3b-Nx-M0	1	0.28
pT4-N0-M0	4	1.13	pT2b-N0-M1	1	0.28
pT3a-N0-M1	4	1.13	pT2a-N1-M0	1	0.28
pT2a-N0-M1	3	0.85	pT1a-N1-M1	1	0.28
pT2-N0-M0	3	0.85	pT3b-N0-M1	1	0.28
			Total:	355	100

\*TNM = Sistema tumor-ganglios-metástasis



**Figura 6** Carcinoma de células claras convencional pT1b localizado en tercio medio que afectaba la pelvis renal (A). Carcinoma de células claras convencional, pT2b de 11 cm, localizado en polo medio e inferior (B). Carcinoma de células cromóforas con diferenciación sarcomatoide, pT3b con invasión a vena y cápsula renal (C)

**Cuadro VII** Estadio clínico por tipos histológicos

Tipo de tumor	pT1a	pT1b	pT2a	pT2b	pT3a	pT3b	pT4	Total
CRCs claras (%)	22 (7.4)	99 (33.1)	54 (18.1)	39 (13)	56 (18.7)	13 (4.3)	16 (5.4)	299
CR papilares (%)	0 (-)	4 (36.4)	3 (27.3)	0 (-)	3 (27.3)	1 (9.1)	0 (-)	11
CR cromóforo (%)	5 (15.2)	4 (12.1)	5 (15.2)	7 (21.2)	8 (24.2)	3 (9.1)	1 (3)	33
CR quístico multilocular (%)	1 (25)	0 (-)	3 (75)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4
Otros (%)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (-)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	8
Total (%)	29 (8.2)	109 (30.9)	65 (18.4)	46 (13)	68 (19.3)	18 (5.1)	18 (5.1)	355

No se observa diferencia en los porcentajes del estadio del tumor y los tipos histológicos diagnosticados ( $p = 0.21$ )

Adicionalmente, se encontraron otras características morfológicas que se relacionan con mal pronóstico, como la presencia de áreas de células eosinófilas, rabdoideas y sarcomatoides, las cuales presentaron más riesgo de presentar metástasis, principalmente el carcinoma de células claras con áreas eosinófilas ( $p < 0.001$ ), se debe recordar que las características sarcomatoides son una desdiferenciación del carcinoma renal de células claras y no una entidad independiente.<sup>10</sup>

En cuanto a la necrosis se ha encontrado como factor predictivo de supervivencia, Lam *et al.*<sup>20</sup> reportan que la supervivencia desciende del 75 % de aquellos sin necrosis hasta el 36 % en los pacientes con necrosis. También se ha encontrado una relación con metástasis, afectación ganglionar y tamaño tumoral.<sup>20,21</sup> En nuestro estudio se encontró una asociación entre la necrosis y la presencia de metástasis.

La revisión de nuestro estudio fue principalmente morfológica con tinción de hematoxilina y eosina, los estudios de inmunohistoquímica exclusivamente fueron para tratar de clasificar algunas lesiones como carcinomas cromófobos y carcinomas de células renales papilar, sin embargo se necesita ampliar las pruebas diagnósticas de inmunohistoquímica para tratar de describir otras nuevas entidades en nuestra población.

## Conclusiones

El carcinoma de células renales claras corresponde al 84.51 %, seguido del carcinoma de células cromófobas (9.30 %), el tercer tumor más frecuente fue el carcinoma de células renales papilar (2.2 %), invirtiéndose con respecto al cromóforo, a diferencia de lo reportado con la literatura.

Otras entidades menos frecuentemente encontradas fueron: el carcinoma de células renales quístico multilocular, el carcinoma de conductos colectores y un “carcinoma cromóforo con un oncocitoma”. En un continuo de este trabajo se proponen estudios de inmunohistoquímica y de biología molecular para detectar los carcinomas renales asociados a traslocaciones.

El examen macroscópico es esencial para el estudio patológico, un muestreo adecuado permitirá identificar áreas eosinófilas, diferenciación rabdoide y sarcomatoide, mismas que se acompañan a veces de áreas de necrosis. Todas ellas deben consignarse en los reportes histopatológicos de forma rutinaria ya que son de utilidad pronóstica.<sup>22</sup>

La concordancia del grado nuclear inicial con respecto al final en el que no se realizó medición micro-métrica fue débil a moderada con un Kappa de 0.25 ( $p < 0.001$ ), por lo que sugerimos la medición micro-

métrica como complemento en la evaluación del grado nuclear, si no es posible de forma rutinaria, sí en aquellos casos en los que se dificulte la gradación nuclear, sobre todo en los grados 2 y 3, ya que algunos de bajo grado nuclear se sobrediagnostican y los de alto grado nuclear se subdiagnostican.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

- Weikert S, Ljungberg B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma perspectives of primary prevention *World J Urol* 2010;28(3):247-52.
- Parkin DM, Pisan P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54 (4):594-606.
- DeCastro GJ, McKiernan MJ. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am*. 2008; 35(4):581-592.
- Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali A, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol*. 2009;16(5):432-443.
- López-Beltrán A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z. 2004 WHO Classification of The Renal Tumors of the Adults. *Eur Urol*. 2006;49(5):798-805.
- Nagashima Y, Kuroda N, Yao M. Transition of Organizational Category on Renal Cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(3):233-242.
- Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60 (4):634-644.
- Srigley J R, Delahunt B, Eble J N, Egevad L, Epstein J I, Grignon D. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1469-1489.
- López IJ. Carcinomas renales de células claras, papilar e híbridos. Criterios morfológicos, genéticos y dificultades diagnósticas en la práctica diaria. *Rev Esp Patol*. 2007;40(3):161-170.
- Delahunt B. Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2009;22(1):24-36.
- Zantana RZ, Urdiales OA, Camarena RH, Fulda GS, Pérez BR, Merayo CC, et al. Cáncer de células renales, factores patológicos pronósticos y nuevas estrategias de estadificación. *Rev Mex Urol* 2011;71 (4):218-224.
- Klatte T, Anterasian C, Said JW, Martino M, Kabinavar FF, Belldegrun AS, et al. Fuhrman grade provides higher prognostic accuracy than nucleolar grade for papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;183(3):2143-2147.
- Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, William Jordan, Delahunt B. Nuclear grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(9):1091-1096.
- Paner GP, Amin MB, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Moch H, et. al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(9):1233-40.
- Ljungberg B, Cowan NC, Handbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Mersenburg AS. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 update. *Eur Urol* 2010;58(3):398-406.
- Jalón MA, Álvarez MM, Fernández GJM, Martín B JL, Martínez GF, García RJ et. al. Adenocarcinoma de células renales factores pronósticos y estadificación. *Arch. Esp. Urol* 2007;60(2):125-136.
- Kim SP, Alt AL, Weight CJ, Costello BA, Cheville JC, Lohse C, Allmer C. Independent Validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM Classification For Renal Cell Carcinoma: Result From a Large Single Institution Cohort. *J Urol* 2011;185(6):2035-2039.
- Pattard J J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A. Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763-2771.
- Amin MB, Tamboli P, Javidan J. Stricker Hans, De Peralta VM, Deshpande A et. al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasm: and experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):281-91.
- Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of the primary tumor patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2517-2525.
- Sengupta, S., Lohse, C. M., Leibovich, B. C., Frank, I., Thompson, R. H., Webster, W. S., et. Al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*, 2005;104(3):511-520.
- Srigley J R, Amin MB, Delahunt B, Campbell SC, Chang A, Grignon DJ. et. al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of renal tubular origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(4):25-30.