

Carcinoma renal de células cromófobas. Un estudio clínico patológico de 36 casos

Isabel Alvarado-Cabrero,* Adriana Atencio-Chan,* Claudia Rodríguez,* Agustín Sosa-Romero*

Recepción versión modificada 21 de septiembre del 2001; aceptación 10 de octubre del 2001

Resumen

Introducción: El carcinoma renal de células cromófobas (CCC) representa el 5% de las neoplasias derivadas del epitelio tubular. Varios estudios sugieren que este tipo de tumor tiene mejor pronóstico que el carcinoma renal convencional; sin embargo, no existen datos que lo demuestren en forma contundente.

Objetivo: Del grupo de pacientes con cáncer renal se seleccionaron aquéllos con CCC, para analizar sus características clínico patológicas.

Métodos: Evaluación retrospectiva de 250 casos de carcinoma renal estudiados entre los años 1990-1999 utilizando los criterios morfológicos ya establecidos en la literatura. El sistema de etapificación fue el de Robson (R).

Resultados: De los 250 tumores estudiados, 36 (14%) fueron clasificados como carcinomas cromófobos. El tamaño promedio de las neoplasias fue de 14 cm. Diez tumores estaban confinados al riñón (RI); 11 fueron Robson II; 10, Robson III y 5 Robson IV. El tiempo promedio de seguimiento fue de 4 años y al finalizar el estudio: 18 pacientes estaban sin actividad tumoral; 8 estaban con actividad tumoral; 6 murieron de la enfermedad y en 4 no se obtuvo información.

Conclusión: El CCC representa el 14% de los carcinomas en nuestro medio, la variante clásica es la más común. El predominio de los estadios tempranos (RI-II, 58%) y el hecho de que la mayoría de los pacientes estén vivos, sin actividad, sugiere un relativo mejor pronóstico para este tipo de tumores.

Palabras clave: Carcinoma, riñón, cromófobo.

Introducción

En nuestro país; el cáncer renal representa el 1.5% de todas las neoplasias¹ y por lo general se manifiesta en

Summary

Introduction: Chromophobe renal cell carcinoma (CCRC) comprises 5% of neoplasms of renal tubular epithelium. CCRC may have a slightly better prognosis than clear cell carcinoma, but outcome data are limited.

Objective: In this study, we analyzed 250 renal cell carcinomas to a) determine frequency of CCRC at our Hospital and b) analyze clinical and pathologic features of CCRCs.

Methods: A total of 250 renal carcinomas were analyzed between March 1990 and March 1999. Tumors were classified according to well-established histologic criteria to determine stage of disease; the system proposed by Robson was used

Results: Of 250 renal cell carcinomas analyzed, 36 were classified as chromophobe renal cell carcinoma, representing 14% of the group studied. The tumors had an average diameter of 14 cm. Robson staging was possible in all cases, and 10 patients were stage I; 11 stage II; 10 stage III, and five stage IV. The average follow-up period was 4 years and 18 (53%) patients were alive without disease. **Conclusion:** The highly favorable pathologic stage (RI-RII, 58%) and the fact that the majority of patients were alive and disease-free suggested a more favorable prognosis for this type of renal cell carcinoma.

Key words: Carcinoma, kidney, chromophobe.

estadios avanzados con la tríada característica de hematuria, dolor y masa abdominal. En la actualidad se reconocen 4 tipos histológicos: carcinoma de células claras, de células cromófobas, papilar o cromófilo y de

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Isabel Alvarado-Cabrero, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av. Cuauhtémoc No. 330, col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06725, Distrito Federal, México. Tel. 56276957, e-mail: isa98@prodigy.net.mx

los conductos colectores distales. Se han detectado alteraciones moleculares características que apoyan dicha clasificación.

Bannasch y col.² fueron los primeros en reportar tumores de células cromóforas en los riñones de animales expuestos a nitrosomorfolina. En 1985, Thoenes y col.³ reconocieron esta variante dentro de los tumores epiteliales de los riñones humanos. El carcinoma de células cromóforas, desde el punto de vista genético, se caracteriza por la pérdida de los cromosomas 1 y Y, así como por la pérdida combinada de los cromosomas 1,6,10,13, 17 y 21.⁴ El carcinoma de células cromóforas (CCC) es un tipo de neoplasia epitelial renal del adulto poco conocida en nuestro medio, por lo que con frecuencia se diagnostica como carcinoma de células claras. Estudiamos 36 casos de CCC con la finalidad de comparar las características clínico-patológicas de nuestros casos con respecto a lo reportado en la literatura y para llamar la atención hacia este tipo de carcinoma cuyo curso clínico es probablemente menos agresivo que el del carcinoma renal convencional.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva en los Archivos de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de todos los casos con diagnóstico definitivo de carcinoma de células renales, en el periodo comprendido entre los años 1990 a 1999. Para la evaluación de los diferentes tipos histológicos se emplearon los criterios ya establecidos previamente por varios autores.⁵ Los criterios que se emplearon para designar a un carcinoma como cromóforo fueron los que describió Thoenes y col.³ en su serie original. El grado nuclear se evaluó de acuerdo con los criterios descritos por Fuhrman⁶ y el sistema de etapificación empleado fue el de Robson.⁷

La información en relación a: edad sexo, signos y síntomas, así como el seguimiento de los pacientes se obtuvo de los expedientes clínicos.

Resultados

De los 250 casos de cáncer renal estudiados, 36 (14%) fueron de tipo cromóforo. Debido a que el CCC es una entidad recientemente descrita, varios de los tumores fueron inicialmente diagnosticados como oncocitomas o como carcinoma de células claras o de células granulares.⁸ Veinte pacientes fueron hombres y 16 fueron mujeres, la edad fue variable con un rango de 34 a 72 años (mediana: 60 años). Diecinueve tumores afectaron el riñón derecho y 17 el izquierdo. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron dolor abdominal y hematuria macroscópica.

Estadio clínico-patológico

Diez (28%) neoplasias estaban confinadas al parénquima renal, 11(31%) se extendieron más allá de la cápsu-



Figura 1. Producto de nefrectomía radical con neoplasia bien delimitada de color café claro.

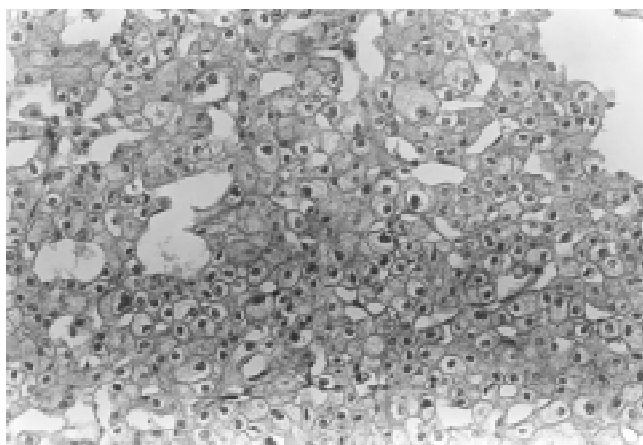


Figura 2. Carcinoma de células cromóforas, tipo clásico. Las células son grandes y con citoplasma abundante y pálido.

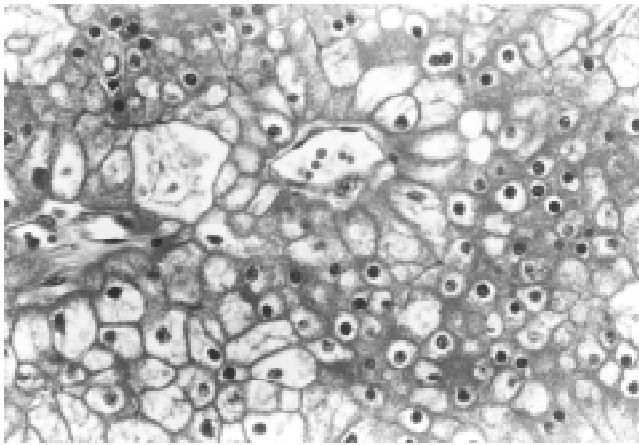


Figura 3. Carcinoma de células cromófobas, tipo eosinófilo. El citoplasma de las células es granular y eosinófilo.

la renal e invadían la grasa perinefrítica, 10 (28%) presentaron émbolos neoplásicos que invadían la pared de la vena renal; en 5 (14%) casos se presentaron metástasis hematógenas a distancia en órganos tales como cerebro, riñón e hígado.

Características patológicas

La mayoría de los tumores tenían grandes dimensiones, con un rango de 7 a 30 cm (media: 14 cm). Todos ellos carecían de una cápsula y eran de un color ocre o café rojizo característico (Figura 1). El patrón de crecimiento que predominó fue el sólido, sin embargo se observó un patrón tubular y macroquístico en 6 casos. El diagnóstico de CCC de tipo clásico (Figura 2) se realizó en 20 (56%) casos, dichas neoplasias estaban conformadas por células grandes, redondas a poligonales, de bordes celulares bien definidos ("células vegetaloides") mezcladas con células poligonales de tamaño más pequeño y citoplasma eosinófilo. Se observó un predominio de células tumorales con citoplasma denso, oncocítico, en 13 (36%) casos, este grupo de neoplasias corresponde a la variante conocida como eosinofílica (Figura 3). Tres casos (8%) estaban constituidos exclusivamente por una proliferación de células neoplásicas fusiformes dispuestas en haces, éstos se clasificaron como sarcomatoides. Nueve casos fueron catalogados con grado nuclear 1 de Fuhrman; 7 con grado 2; 5 con grado 3 y 15 casos con grado 4.

Seguimiento

El tiempo de evolución de la enfermedad fue variable, con un rango de 6 meses hasta 10 años (m: 5 años). Dieciocho pacientes están vivos sin actividad tumoral, 8 están vivos con actividad tumoral, 6 murieron a

Cuadro I. Características clínico-patológicas de los pacientes con carcinoma renal de células cromófobas

Caso	Edad (años)	Sexo	Estadio	Subtipo histológico	Grado nuclear	Seguimiento
1	34	M	II	Clásica	4	VSAT
2	72	M	I	Clásica	1	VSAT
3	58	F	I	Clásica	2	VSAT
4	60	F	I	Eosinofílica	2	VSAT
5	47	M	II	Eosinofílica	2	VSAT
6	60	M	I	Eosinofílica	4	VSAT
7	51	M	I	Eosinofílica	4	VSAT
8	67	M	II	Clásica	4	VSAT
9	57	M	IIIa	Clásica	4	VCAT
10	66	F	IV	Eosinofílica	3	ND
11	61	M	II	Clásica	3	VSAT
12	49	F	II	Clásica	3	VSAT
13	68	F	IV	Clásica	4	MDE
14	61	F	I	Clásica	1	VSAT
15	57	F	II	Clásica	1	VCAT
16	47	M	IIIb	Clásica	4	MDE
17	48	F	IIIb	Eosinofílica	1	MDE
18	52	F	IV	Sarcomatoide	4	MDE
19	52	M	II	Clásica	4	VCAT
20	56	M	I	Sarcomatoide	4	VSAT
21	52	M	II	Clásica	4	VSAT
22	36	F	II	Clásica	2	VSAT
23	52	M	II	Eosinofílica	1	VSAT
24	64	M	IIIa	Clásica	4	ND
25	53	M		Clásica	1	VSAT
26	62	M	II	Clásica	1	VCAT
27	60	F	IIIa	Eosinofílica	2	VCAT
28	48	F	I	Clásica	1	VSAT
29	51	F	IV	Sarcomatoide	3	MDE
30	70	M	IIIa	Clásica	3	VCAT
31	66	F	I	Eosinofílica	1	VSAT
32	64	F	IIIb	Eosinofílica	2	VCAT
33	50	M	IIIc	Eosinofílica	4	ND
34	42	M	IIIa	Clásica	2	VCAT
35	48	F	IV	Clásica	4	MDE
36	50	M	IIIb	Eosinofílica	4	ND

VSAT: vivo sin actividad tumoral; VCAT: vivo con actividad tumoral; MDE: muerto de enfermedad; ND: no determinado

consecuencia de la enfermedad y en los 4 restantes se desconoce la información. La conducta biológica de los CRCC fue superior a la presentada por los carcinomas renales convencionales, así, el porcentaje de supervivencia a 5 años en los carcinomas cromófobos fue del 100% para el estadio I de Robson y 85% para el estadio II, en contraste con el 64% y 63% respectivamente de supervivencia para los mismos estadios en pacientes con carcinoma renal convencional. Los tres pacientes con carcinomas sarcomatoides murieron de enfermedad en un periodo de 6 meses a 2 años, lo cual confirma la naturaleza más agresiva de los mismos.⁹ El cuadro I resume las características clínico-patológicas de los pacientes con CRCC.

Discusión

El carcinoma renal de células cromóforas es una entidad de reciente descripción. Fue descubierto por Ban-nasch, 1974.² en tumores inducidos experimentalmente en ratas. Thoenes y col.³ describieron los primeros casos en humanos en 1985. De acuerdo con lo informado por varias series en la literatura, el carcinoma de células claras representa el tipo de carcinoma renal presente en más del 80% de los casos, seguido en orden descendente de frecuencia por el carcinoma papilar (cromofílico) y por el carcinoma de células cromóforas (CCC). En una serie de 250 casos de carcinomas renales en pacientes mexicanos, Alvarado-Cabrero y col.⁹ encontraron que el tipo histológico más común fue el de células claras (81%) tal y como se reporta en la literatura, el de células cromóforas ocupó el segundo lugar en frecuencia, seguido por el papilar.

El CCC no es raro, de acuerdo a lo reportado por cuatro series en la literatura, representa el 5% de las neoplasias derivadas del epitelio tubular renal.¹⁰ Nuestros casos representaron el 14% de todos los carcinomas renales estudiados.⁹

El número de hombres y mujeres afectados por la enfermedad fue similar (20 hombres y 16 mujeres), a diferencia de los carcinomas de células claras y de los papilares, en los cuales la cantidad de hombres afectados es superior a la de las mujeres (2:1). El cuadro clínico no fue diferente del descrito para los carcinomas renales en general, la hematuria macroscópica y el dolor abdominal fueron los síntomas más comunes. Dichas manifestaciones junto con el dato de masa abdominal representan la tríada sintomatológica denominada como "la demasiado tarde", ya que cuando los pacientes acuden al médico, la enfermedad ya está en estadios avanzados.

Son tres las categorías de tumores renales que pueden presentar un color café ocre o café rojizo, el oncocitoma, el carcinoma de células cromóforas (CCC) y el carcinoma de células granulares (CCG). El oncocitoma puede mostrar varias características macroscópicas similares al CCC, en ocasiones la única diferencia entre ambas entidades es la presencia de una cicatriz central presente en el oncocitoma, por otro lado el CCG se distingue del CCC por presentar bordes infiltrantes, y focos necróticos.

Antes de que el carcinoma de células cromóforas se reconociera como una categoría especial de carcinoma renal, los CCC se diagnosticaban como oncocitomas o como carcinomas de células claras o granulares. Trece (36%) de nuestros casos fueron diagnosticados inicialmente como carcinomas: 8 de células claras y 5 de células granulares, otros 3 (8%) casos se diagnosticaron como oncocitomas.

En nuestra serie, 20 casos fueron diagnosticados como CCC de tipo clásico y 13 como de tipo eosinofílico. Aun cuando hacer una distinción entre las variantes típica y eosinofílica no tiene importancia clínica o biológica, resulta importante para el patólogo el saber reconocerlas. El patrón sarcomatoide puede ser adquirido por cualquiera de las categorías de carcinomas renales; Akhtar y col.¹¹ reportaron una serie de 11 casos de CCC con dicho aspecto morfológico y establecieron que este tipo de cáncer renal es el que muestra con mayor frecuencia dicho fenómeno. En nuestra serie, 3 casos presentaron este patrón sarcomatoide. El conocer la gama de cambios morfológicos que dichos tumores pueden presentar nos evitará hacer diagnósticos erróneos. Desde luego, es importante señalar que existen casos de muy difícil diagnóstico en los cuales tenemos que recurrir a otras herramientas de ayuda diagnóstica tales como la microscopía electrónica (ME) y el análisis citogenético. En el análisis ultraestructural, las células del CCC muestran un citoplasma lleno de vesículas redondas u ovales de 150 a 300 nm de diámetro. Las vesículas muestran por lo general invaginaciones, remediando a las vesículas que se pueden observar en las células de los conductos colectores.¹² Estas vesículas no se han observado en otros tipos de tumores renales. Bonsib y col.¹³ han mostrado que las vesículas se desintegran durante el procesamiento rutinario de los tejidos para ser embebidos en parafina, debido a ello, es fundamental fijar un fragmento de tejido en glutaraldehído si se desea estudiarlo con microscopía electrónica. Desde el punto de vista genético, el CCC se caracteriza por pérdida de cromosomas. La pérdida de múltiples cromosomas enteros, por lo general 1,2,10,13,6, 21 y 17 ocurre en el 90% de los casos.⁴

De acuerdo con algunos autores, el tipo histológico del carcinoma renal tiene cierta influencia pronóstica, en términos generales se considera que el CCC tiene mejor pronóstico que el carcinoma de células claras.¹⁴ De acuerdo con lo observado en nuestra serie, la mayor parte de los pacientes están vivos sin actividad tumoral, sin embargo, el seguimiento en promedio es corto y no encontramos una significancia estadística contundente, como será reportado en nuestra serie global,¹⁵ el estadio tumoral, tamaño de la neoplasia y grado nuclear fueron los factores de mayor valor pronóstico; sin embargo, el problema que enfrentamos en nuestro medio es que la gran mayoría de las neoplasias se diagnostican cuando tienen grandes dimensiones y están en estadios avanzados.

En conclusión, el carcinoma renal de células cromóforas es una neoplasia con una morfología característica y con alteraciones cromosómicas prototípicas. Debe distinguirse del oncocitoma que es un tumor benigno. Su comportamiento parece ser menos agresivo que el del carcinoma convencional de células claras.

Referencias

1. Epidemiología. En: Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Secretaría de Salud, México. 1999-2000.
2. **Bannash P, Schacht U, Storch E.** Morphogenese und mikromorphologie epithelialer. Induktion und Histologie der Tumoren 1974;81:311-331.
3. **Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ.** Human chromophobe renal cell carcinoma. Virchows Arch 1985;48:207-217.
4. **Kovacks A, Kovacks G.** Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinomas. Genes Chromosomes Cancer 1992;4:267-268.
5. **Presti JC Jr, Rao PH, Chen Q, et al.** Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. Cancer Res 1991;51:1544-1552.
6. **Fuhrman S, Lasky J, Limas C.** Prognostic's significance of morphologic renal parameters in cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655-663.
7. **Robson CJ.** Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1963;89:3742.
8. **Medeiros LJ, Weiss LM.** Renal adenocarcinoma. In: Eble JN, Ed. Tumors and tumor-like conditions of the kidneys and ureters. Churchill Livingstone. New York, 1990.
9. **Alvarado-Cabrero I, Atencio A, Rodriguez C.** Carcinoma de células cromóforas. Un estudio clínico-patológico de 34 casos. Patología 2001;39:53.
10. **Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM.** Chromophobe renal cell carcinoma: Clinicopathological features of 50 cases. J Urol 1995;154:964-967.
11. **Akhtar M, Tulbah A, Kardar A, et al.** Sarcomatoid renal cell carcinoma: The chromophobe connection. Am J Surg Pathol 1997;21:1188-1195.
12. **Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, et al.** Chromophobe cell renal carcinoma and its variants. A report on 32 cases. J Pathol 1988;155:277-287.
13. **Bonsib SM.** Renal chromophobe cell carcinoma: The relationship between cytoplasmic vesicles and colloidal iron stain. J Urol Pathol 2000;18:560-564.
14. **Amin MB, Moch U, Alvarado-Cabrero I, Jimenez RE, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma: Histopathologic and prognostic features in 116 cases. Mod Pathol 2001;14:S578.
15. **Alvarado-Cabrero I, Atencio-Chan A, Gayborg J, Rodriguez C.** Factores pronósticos asociados a la sobrevida de pacientes con carcinoma de células renales. En preparación para publicación.