

## CARCINOMAS RENALES RECIENTEMENTE RECONOCIDOS

Gómez, A M(1), Jufe, L(2), Lewin, C(3) y Orozco, R(4).

1= Práctica privada, México DF, México.

2= Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos "J.M.Ramos Mejía", C.A.B.A, Argentina.

3= Práctica Privada, Argentina.

4=Departamento de Patología, Hospital General San Juan de Dios, Guatemala.

**Palabras Clave:** Carcinoma renal, nuevos tumores renales, cáncer renal hereditario, Sociedad Internacional de Patología Urológica.

**Keywords:** Renal carcinoma, new renal tumors, hereditary renal cancer, International Society of Urological Pathology.

### Introducción:

Progresos importantes en el entendimiento de la morfología, la inmunohistoquímica (IHQ), la citogenética y la patología molecular de las neoplasias renales, han contribuido enormemente a la clarificación de la patogénesis y la conducta biológica de los Carcinomas de Células Renales (CCRs), lo que a su vez ha permitido el reconocimiento consensuado de nuevos tipos de CCRs. En el año 2012 se reunió en Vancouver, Canadá, el Comité sobre Tumores Renales de la Sociedad Internacional de Uropatología (ISUP), con el objeto de hacer recomendaciones sobre la clasificación, los factores pronósticos y los estadios de los tumores renales en adultos(1). Uno de los resultados de esta conferencia fue: La Clasificación de Neoplasias Renales de Vancouver de la Sociedad Internacional de Uropatología(2). Esta clasificación reconoce 5 nuevos tumores epiteliales como entidades: Carcinoma de Células Renales Túbulo-Quístico, Carcinoma de Células Renales Asociado a Enfermedad Quística Adquirida, Carcinoma de Células Renales (Túbulo) Papilar de Células Claras, Carcinoma de Células Renales con Traslocación de genes de la familia MiT y Carcinoma de Células Renales asociado al Síndrome de Leiomiomatosis Hereditaria y CCRs. Debido al advenimiento de nuevas modalidades terapéuticas que tienden a no tomar en cuenta tipos histológicos especiales de CCRs, es primordial dar a conocer estos CCRs recientemente incluidos por la ISUP para que sean reconocidos y estudiados por urólogos y patólogos y se determine su adecuado manejo.

### Abstract:

The classification working group of the International Society of Urological Pathology consensus conference on renal neoplasia was in charge of making recommendations regarding additions and changes to the current World Health Organization Classification of Renal Tumors (2004). Members of the group performed an exhaustive literature review, assessed the results of the preconference survey and participated in the consensus conference discussion and polling activities. On the basis of the above inputs, there was consensus that 5 entities should be recognized as new distinct epithelial tumors within the classification system: tubulocystic renal cell carcinoma (RCC), acquired cystic disease-associated RCC, clear cell (tubulo) papillary RCC, the MiT family translocation RCCs (in particular t(6;11) RCC), and hereditary leiomyomatosis RCC syndrome-associated RCC. The new classification is to be referred to as the International Society of Urological Pathology Vancouver Classification of Renal Neoplasia.

## CARCINOMAS RENALES DE RECIENTE RECONOCIMIENTO

### 1) Carcinoma de Células Renales Túbulo-quístico

Las primeras comunicaciones sobre el *Carcinoma de Células Renales Túbulo-quístico* enfatizaron el bajo potencial maligno de la neoplasia y su posible asociación con túbulo colectores (3,4,5). A la fecha, han sido publicados suficientes casos (6,7,8) que han permitido su tipificación y reconocimiento como entidad específica (2). En los casos publicados se observa que estos tumores afectan principalmente a hombres, en una razón de 7 a 1; la edad media de los pacientes es de 60 años (rango: 18-93 años) y los pacientes usualmente están asintomáticos al momento del diagnóstico. Las imágenes radiológicas muestran una masa quística bien delimitada, pero compleja (3 o 4 en la Clasificación de Bosniak). Estos tumores son corticales o cortico-medulares y son curables con resección completa, ya sea mediante nefrectomía parcial o total (2).

Las características macroscópicas y microscópicas que lo definen incluyen: bordes bien delimitados, usualmente "encapsulados" y superficie de corte de apariencia poliquística. Los quistes representan

histológicamente un conglomerado de túbulos que están ligera o medianamente dilatados, cuyas superficies lumbales están revestidas por células cuboidales con abundante citoplasma eosinofílico. Las células a veces toman forma de "tachuela". Los núcleos están aumentados de tamaño y poseen nucléolo prominente. Las mitosis son escasas y puede haber un ligero infiltrado inflamatorio mononuclear(2).

En estudios de IHQ, las células neoplásicas son positivas para citoqueratinas (CK) 8, 18 y 19; casi siempre positivas para CD-10, racemasa (AMACR) y CK7. En menos del 50% de casos, hay positividad para citoqueratina de bajo peso molecular, PAX-2 y anhidrasa carbónica IX. Estos hallazgos y la demostración ultra estructural de micro vellosidades cortas en forma de borde de cepillo e interdigitación compleja del citoplasma, favorecen una diferenciación mixta hacia túbulos contorneados proximal y distal.(8)

Los casos con estudios moleculares son escasos y no arrojan resultados consistentes (7,9), excepto que permiten separar esta entidad de su imitador principal, el Carcinoma de Conductos Colectores. Actualmente el diagnóstico de *Carcinoma de Células Renales Tubuloquistico* debe basarse en hallazgos macroscópicos y microscópicos y debe aplicarse únicamente a los casos que no estén asociados con otros tipos histológicos de carcinomas renales.

## **2) Carcinoma de Células Renales Asociado a Enfermedad Quística Adquirida**

El *Carcinoma de Células Renales Asociado a Enfermedad Quística Adquirida* es el carcinoma que ocurre con mayor frecuencia en riñones en estadio terminal, especialmente en aquellos con enfermedad quística adquirida. En el 36% de los riñones en estadio terminal que desarrollan tumores, el de mayor tamaño corresponde a esta variedad (20). La mayoría de ellos son diagnosticados incidentalmente (10,11).

Macroscópicamente, estos tumores son bien circunscritos y pueden estar rodeados por una cápsula fibrosa; su superficie de corte puede ser amarillenta o marrón y poseer focos de hemorragia o necrosis. La multifocalidad y bilateralidad son frecuentes (10). Microscópicamente, se caracterizan por células con citoplasma eosinofílico y frecuentemente vacuolado, que le dan una apariencia cribriforme a la neoplasia; y por la presencia intratumoral de cristales de oxalato. Las células forman combinaciones de áreas sólidas, nidos, acinos, espacios micro y macroquisticos y estructuras tubulares y papilares. Los grupos de células tumorales están separados por tabiques fibrosos. La cápsula puede tener calcificaciones,

(10,11,12,13). Los núcleos son redondos u ovalados y poseen cromatina vesicular. Las vacuolas (lúmenes) pueden ser intra o intercelulares y poseen bordes irregulares o angulados. El resto del riñón muestra alteraciones atribuibles al estadio terminal, incluyendo quistes revestidos por epitelio similar al neoplásico, pero usualmente formando solo una capa, aunque puede tener focos con más de una capa.

Los estudios moleculares demuestran que las ganancias en cromosoma 3 son las más habituales, si bien han sido observadas pérdidas y ganancias en otros cromosomas. (14,15,16) Estos tumores son difusamente positivos a la tinción IHQ con AMACR y generalmente negativos para CK7. También se ha reportado positividad para CD-10, marcador de RCC y CD57(15,16). No hay un perfil inmunohistoquímico característico para este tumor, por lo que su diagnóstico se sigue basando en los hallazgos histológicos.

Su buen pronóstico se atribuye al bajo estadio en que se encuentra al momento del diagnóstico, generalmente debido a que los pacientes están en seguimiento clínico por su enfermedad renal. Sin embargo, hay casos documentados de metástasis. (14)

## **3) Carcinoma de Células Renales (Túbulo) Papilar de Células Claras**

El *Carcinoma de Células Renales (Túbulo) Papilar de Células Claras* fue inicialmente comunicado en asociación con riñones en estadios terminales (10), pero ahora se sabe que ocurre más con mayor frecuencia de manera esporádica (17,18,19,20). La edad media al momento del diagnóstico es de 60 años (rango: 18-88 años), con frecuencia similar en ambos sexos (18,19,20). Este tumor puede constituir hasta 1 % de los CCRs(18)

Macroscópicamente, es bien circunscrito y usualmente encapsulado. Su superficie de corte es blanquecina-amarillenta. Puede ser quístico o sólido. Habitualmente son solitarios y pequeños.(2) Microscópicamente, los núcleos de esta neoplasia son de bajo grado y se alinean por arriba de la zona basal de las células, dejando citoplasma claro en ambos extremos de las mismas, hallazgo que recuerda las teclas de un piano. Las células neoplásicas forman papilas, acinos, túbulos y estructuras quísticas (17,18). Esta neoplasia tiene un perfil inmunohistoquímico característico que consiste en reacción positiva para CK7, CA-IX y CK de alto peso molecular, siendo negativo para CD-10 y AMACR. Actualmente tanto la morfología como el inmunofenotipo son requeridos para hacer este diagnóstico(2). Se considera que los casos reportados como CCRPCC, Tumor Angiomioade-

nomatoso Renal y Carcinoma de Células Renales Tubulopapilar de Células Claras Difusamente Positivo para CK7, pertenecen a esta misma entidad(2). Hay frecuentes tabiques fibrosos que separan masas de células tumorales. A veces los tumores con fibrosis muestran metaplasia mioide en la cápsula, la cual extiende fibras musculares a la masa tumoral y rodea grupos de células neoplásicas. No han sido descritas necrosis tumoral e invasión vascular (2).

A nivel molecular no muestra las alteraciones genéticas características de otros tipos de carcinomas renales y al momento no se ha comunicado un patrón característico (17,18,21). El seguimiento de algunos casos indica que estos carcinomas son de bajo potencial maligno, aunque ya se han reportado algunos casos con metástasis y uno con invasión al seno renal.(19,20)

#### **4) Carcinoma de Células Renales con Traslocación de Genes de la Familia MiT**

La familia MiT de factores de transcripción incluye TFE3, TFEB, TFEC y MiTF. Fusiones genéticas que afectan 2 de estos factores han sido encontradas en CCRs. Los CCRs con traslocación Xp11 que poseen fusiones que afectan TFE3 fueron reconocidos oficialmente en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2004 (2). Recientemente se ha descrito el CCRs con traslocación t(6;11) que muestra fusiones genéticas afectando TFEB. Ambos tipos de tumores son actualmente considerados parte de la categoría de CCRs con Translocación de la familia de genes MiT.

*4a) Carcinoma de Células Renales con Translocación Xp11:* Son neoplasias con traslocaciones en el gen del factor de transcripción TFE3 en el locus Xp11.2. Esto resulta en fusiones del gen del factor de transcripción TFE3 con uno de múltiples otros genes, incluyendo ASPL, PRCC, NonO, PSF, and CLTC (22-26). El CCRs con traslocación Xp11 constituye aproximadamente el 50% de los CCRs en niños y de 1 a 4% de los CCRs en adultos (27, 28, 29). Hasta un 15% de los pacientes con estos tumores tiene antecedentes de quimioterapia (30).

El patrón histológico más característico de esta neoplasia consiste en estructuras papilares revestidas por células claras, con presencia de abundantes cuerpos de psammoma. Pero a veces esta neoplasia puede imitar a otros tipos histológicos de carcinomas renales (30). El tumor consistentemente expresa CD-10 y marcador CCR, la mayoría también se tiñe con PAX2 y PAX8 (31). Algunos de estos tumores con morfología típica muestran positividad para marcadores melanocíticos como Melan A y HMB-45. Sin embargo, su marcador más sensible

y específico es la reacción nuclear a TFE3, aunque el estudio para este anticuerpo es técnicamente difícil de realizar. La Catepsina K es positiva hasta en un 60% de estos tumores y es negativa en otros carcinomas de células renales.

El escaso seguimiento de estos casos no permite ser definitivo en relación a su conducta. Sin embargo, en adultos el tumor se presenta en estadios avanzados y frecuentemente con metástasis (2)

*4b) Carcinoma de Células Renales con Traslocación t(6;11):* Los CCRs con fusión genética Alpha-TFEB, t(6;11)(p21;q12) (32, 33, 34) son menos conocidos. El tumor se compone de células epitelioideas de dos tamaños, grandes en la periferia y de menor tamaño en el centro, las cuales tienen núcleo pequeño e hiper cromático que parece ser picnótico. Hay casos sin las células más pequeñas y otros que tienen áreas de esclerosis, células claras o papilas. Estos tumores son consistentemente positivos para marcadores melanocíticos (Melan A y HMB-45), Catepsina K y PAX-8; y son negativos o solo focalmente positivos para marcadores epiteliales. (35). La tinción nuclear para TFEB es sensible y específica para este tumor.

El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 28.5 años. Han sido documentados casos con metástasis. De los 30 casos reportados, al menos un paciente ha muerto del tumor.(2)

#### **5) Carcinoma de Células Renales Asociado al Síndrome de Leiomiomatosis Hereditaria y Carcinoma de Células Renales.**

Este tumor es actualmente reconocido como una entidad distinta. Aunque tiene un patrón papilar, es un tumor de conducta agresiva (36,37). El Síndrome Leiomiomatosis Hereditaria y Carcinoma de Células Renales es autosómico dominante y está asociado con mutaciones en el gen de la Fumarata Hidratasa localizado en el cromosoma 1q42. Se caracteriza por tumores de músculo liso y carcinomas de células renales. Hasta el 50% de las pacientes requieren histerectomía antes de los 30 años de edad debido a la dificultad en controlar los leiomiomas (2). Los carcinomas renales pueden confundirse con Carcinoma de Células Renales Papilar o Carcinoma de Conductos Colectores. Los tumores son solitarios y altamente agresivos. La mayoría de pacientes se presenta en estadio avanzado y muere a causa del tumor. El hallazgo morfológico más importante de este tumor se encuentra a nivel citológico: nucléolo prominente, eosinofílico y con halo a su alrededor, similar a la morfología de un citomegalovirus. Curiosamente, estos nucléolos también se ven en los leiomiomas de este síndrome. Además de las papilas, el tumor puede tener áreas sólidas y cribiformes.(2)

**CONCLUSIONES:**

Actualmente, debido a los constantes descubrimientos, el tema de la uropatología más rápidamente cambiante, es el de tumores renales. Ya en el 2004 la Organización Mundial de la Salud había aumentado el número de tumores renales. Estos cinco tipos de tumores renales, que poseen características clínicas, histológicas y moleculares distintas, y que han sido recientemente aceptadas como entidades diferentes, amplían aún más la clasificación existente de tumores renales. Nuevos tumores renales están constantemente siendo propuestos en la literatura y seguramente otros reunirán características distintivas para ser aceptados en el futuro cercano.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

**Financiamiento**

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

**Bibliografía:**

- Brett Delahunt, MD, Lars Egevad, MD, Rodolfo Montironi, MD, *et al.* International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Renal Neoplasia. Rationale and Organization. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1463-1468.
- John R. Srigley, MD, Brett Delahunt, MD, John N. Eble, *et al.* The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469–1489.
- Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Atlas of Tumor Pathology Fascicle 11, Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures. 3rd ed. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994.
- MacLennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin. *Urology*. 1997;50:679–684.
- Masson P. *Tumeurs Humaines Histologie, Diagnostics et Techniques*. 2nd ed. Paris: Librairie Maloine; 1956;1214.
- Azoulay S, Viellefond A, Paraf F, *et al.* Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Arch*. 2007; 451:905–909.
- Yang XJ, Zhou M, Hes O, *et al.* Tubulocystic carcinoma of the kidney; clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32:177–187.
- Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, *et al.* Tubulocystic carcinoma of the kidney; clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33:384–392.
- Zhou M, Yang XJ, Lopez JI, *et al.* Renal Tubulocystic carcinoma is closely related to papillary renal cell carcinoma: implications for pathologic classification. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1840–1849.
- Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, *et al.* Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:141–153.
- Tickoo SK, Reuter VE. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture. *Adv Anat Pathol*. 2011; 18:120–132.
- Sassa N, Hattori R, Tsuzuki T, *et al.* Renal cell carcinomas in haemodialysis patients: does haemodialysis duration influence pathological cell types and prognosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1677–1682.
- Bhatnagar R, Alexiev BA. Renal-cell carcinomas in end-stage kidneys: a clinicopathological study with emphasis on clear-cell papillary renal-cell carcinoma and acquired cystic kidney disease-associated carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2012;20:19-28.
- Kuroda N, Tamura M, Hamaguchi N, *et al.* Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma with sarcomatoid change and rhabdoid features. *Ann Diagn Pathol*. 2011;15:462–466.
- Pan CC, Chen YJ, Chang LC, *et al.* Immunohistochemical and molecular genetic profiling of acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2009;55:145–153.
- Kuroda N, Yamashita M, Kakehi Y, *et al.* Acquired cystic disease associated renal cell carcinoma: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study. *Med Mol Morphol*. 2011;44:228–232.
- Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, *et al.* Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32:1239–1245.

18. Aydin H, Chen L, Cheng L, *et al.* Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1608–1621.
19. Adam J, Couturier J, Molinie V, *et al.* Clear cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases. *Histopathology.* 2011;58:1064–1071.
20. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y, *et al.* Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol.* 2011;24:1207–1220.
21. Wolfe A, Dobin SM, Grossmann P, *et al.* Clonal trisomies 7, 10 and 12, normal 3p and absence of VHL gene mutation in a clear cell tubulopapillary carcinoma of the kidney. *Virchows Arch.* 2011;459:457–463.
22. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, *et al.* PRCC-TFE3 renal carcinomas: Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol.* 2002; 26:1553–1566.
23. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, *et al.* Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol.* 2001; 159:179–192.
24. Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR, *et al.* The der(17)t(X;17) (p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene.* 2001; 20:48–57.
25. Clark J, Lu YJ, Sidhar SK, *et al.* Fusion of splicing factor genes PSF and NonO (p54nrb) to the TFE3 gene in papillary renal cell carcinoma. *Oncogene.* 1997; 15:2233–2239.
26. Argani P, Lui MY, Couturier J, *et al.* A novel CLTC-TFE3 gene fusion in pediatric renal adenocarcinoma with t(X;17)(p11.2;q23). *Oncogene.* 2003; 22:5374–5378.
27. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, *et al.* Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1149–1160.
28. Komai Y, Fujiwara M, Fujii Y, *et al.* Adult Xp11 translocation renal cell carcinoma diagnosed by cytogenetics and immunohistochemistry. *Clin Cancer Res.* 2009;15:1170–1176.
29. Zhong M, De Angelo P, Osborne L, *et al.* Dual-color, break-apart FISH assay on paraffin-embedded tissues as an adjunct to diagnosis of Xp11 translocation renal cell carcinoma and alveolar soft part sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:757–766.
30. Argani P, Lae M, Ballard ET, *et al.* Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol.* 2006;24:1529–1534.
31. Argani P, Hicks J, DeMarzo A, *et al.* Xp11 translocation renal cell carcinoma (RCC): extended immunohistochemical (IHC) profile emphasizing novel RCC markers. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1295–1303.
32. Argani P, Hawkins A, Griffin CA, *et al.* A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation. *Am J Pathol.* 2001;158:2089–2096.
33. Argani P, Lae M, Hutchinson B, *et al.* Renal carcinomas with the t(6;11)(p21;q12). Clinicopathologic features and demonstration of the specific Alpha-TFEB gene fusion by immunohistochemistry, RT-PCR, and DNA-PCR. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:230–240.
34. Kuiper RP, Schepens M, Thijssen J, *et al.* Upregulation of the transcription factor TFEB in t(6;11)(p21;q13)-positive renal cell carcinomas due to promoter substitution. *Hum Mol Genet.* 2003;12:1661–1669.
35. Smith N, Illei P, Gonzalez N, *et al.* t(6;11) renal cell carcinoma (RCC): report of six new genetically-confirmed cases and expanded Immunohistochemical (IHC) profile. *Mod Pathol.* 2013;26(S2):250A.
36. Grubb RL, Franks ME, Toro J, *et al.* Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol.* 2007;177:2074–2079.
37. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, *et al.* The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31:1578–1585.