

Adenocarcinoma de células renales

Estudio histopatológico

Angeles Izquierdo Hernández*

M. Moreno Muro**

José Antonio Martos Pregrín***

Santiago Coca Menchero****

RESUMEN

Se revisan un total de 37 adenocarcinomas de células renales, de los cuales 33 proceden de pieza de nefrectomía, 4 de biopsia ósea y 1 de biopsia del SNC. Centramos el estudio histopatológico en varios parámetros fundamentales, que dividimos en: Macroscópicos (Grado de Holland y diámetro de la tumoración) y Microscópicos (Patrón histológico, Tipo celular y Grado Citológico). Se realizó estudio ultraestructural en ocho casos.

Se presentan los resultados entre los cuales cabe destacar el incremento paralelo del Grado de Holland con respecto al Grado Citológico de los tumores. La falta de significación en cuanto a la lateralidad y distribución del tumor dentro del parénquima renal y la marcada tendencia a producir metástasis a distancia independientemente del tamaño tumoral.

SUMMARY

37 cases of renal cell adenocarcinoma are included in the present study, the samples having been obtained from nephrectomy in 33 cases from bone biopsy in 4 cases and one more case in which the sample was a CNS biopsy. The work-up included macroscopic parameters (Holland grading, tumor size) and microscopic ones (histologic pattern, cell type, and cytologic grading). Ultrastructural study was performed in 8 cases.

The authors point out, among the results, the parallel course of increment of both Holland and cytologic grading of the tumours; other facts stated are the lack of meaning concerning laterality and tumor distribution within kidney parenchyma, as well as a marked tendency to give distant metastatic growths which is not tumour size related.

* Médico civil.

** Comandante Médico, Jefe del Servicio.

*** Comandante Médico. **** Capitán Médico.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Aire.

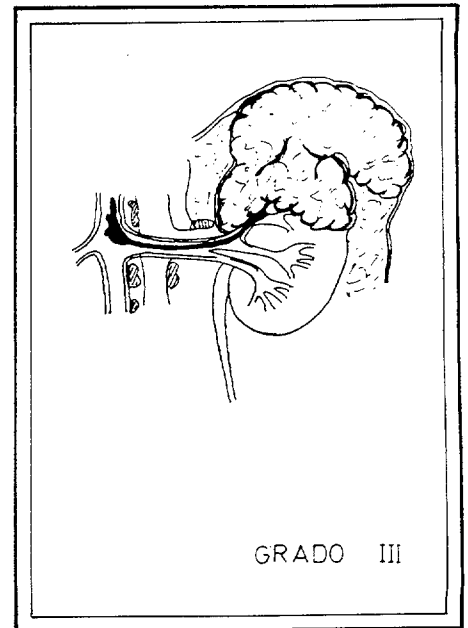
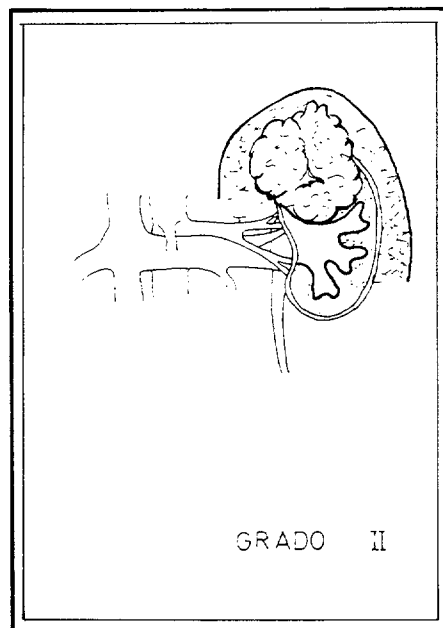
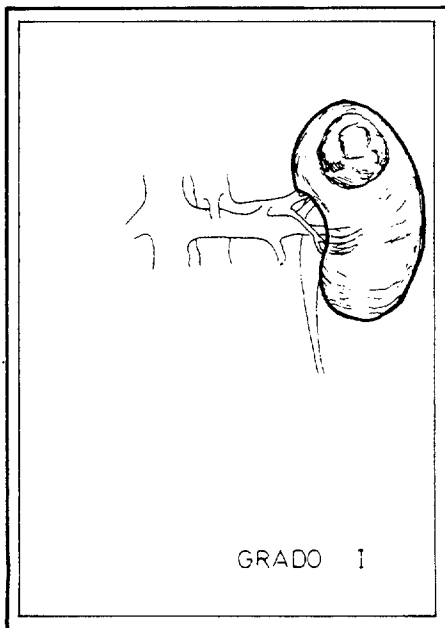


Figura 1.—Grado I de Holland. Confinado a la cápsula.

Figura 2.—Grado II de Holland. Invasión de la grasa perirrenal por dentro de la fascia de Gerota.

Figura 3.—Grado III de Holland. Invasión de la vena cava inferior o de los ganglios regionales.

DESDE la llegada de las técnicas radiológicas, ultrasonidos, cirugía exploradora, isótopos y el TAC, el riñón ha dejado de ser un órgano inaccesible, aumentando, gracias a ellas, considerablemente el campo de la patología renal.

Además de este incremento relativo, se desprende un incremento absoluto de las estadísticas de Tanchon (19), en lo que a patología tumoral se refiere.

Las primeras descripciones histológicas de los tumores malignos renales se remontan a 1851, año en que Lebert demuestra la naturaleza cancerosa de la tumoración renal.

Fue Robin (15) el primero que identificó el carcinoma de células renales como una transformación maligna del epitelio ductal del riñón, en el año 1853. Pero este origen fue debatido durante mucho tiempo manteniéndose, mientras, un origen oculto para los tumores lipomatosos del riñón.

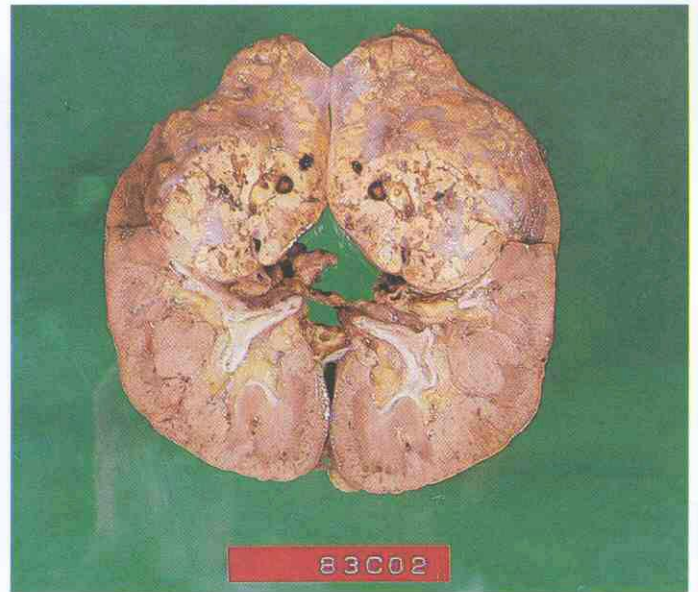


Figura 5.—Pieza de nefrectomía que muestra en el polo superior una neoformación redondeada que rechaza y comprime el parénquima, con un diámetro medio de 6 cm. que presenta áreas de hemorragia y necrosis.

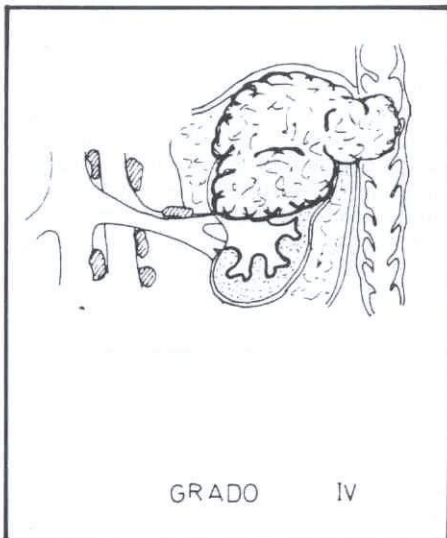


Figura 4.—Grado IV de Holland. Metástasis a distancia o invasión de órganos adyacentes.

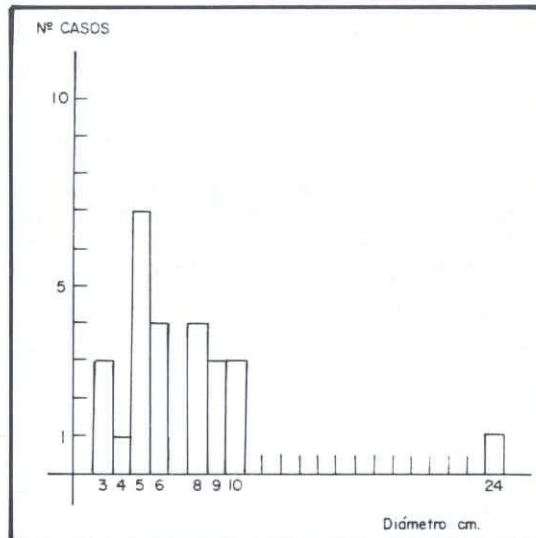


Figura 6

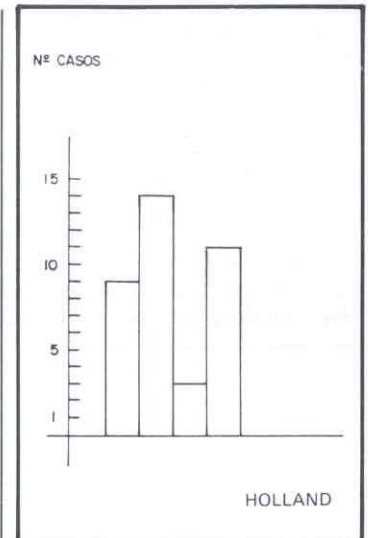


Figura 7

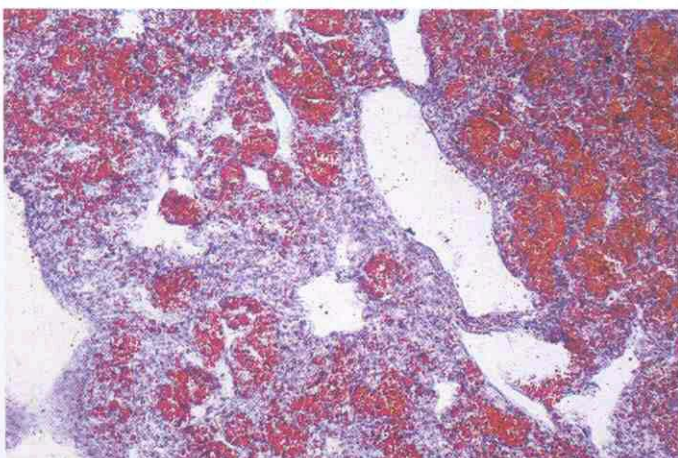


Figura 8.—Con la técnica de Sudan III, se identifica en un adenocarcinoma de células claras gran cantidad de elementos sudanófilos intracitoplasmáticos.

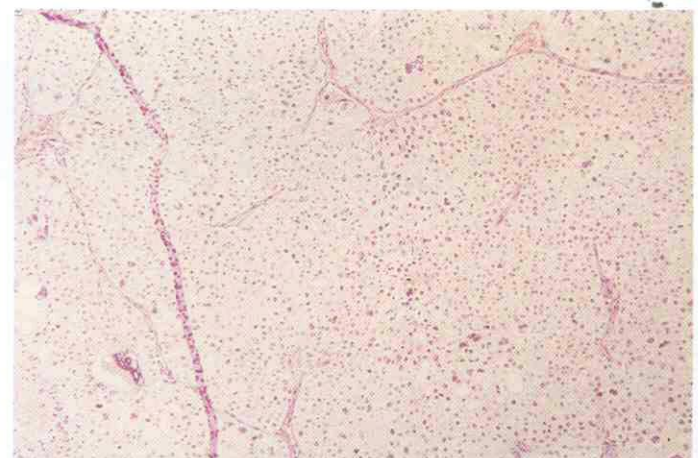


Figura 9.—Adenocarcinoma renal de células claras, de patrón sólido, en el que se aprecian finos tractos conectivos entre una población celular monomorfa.

En 1883 Grawitz realiza un extenso trabajo sobre los tumores lipomatosos del riñón, ovario y otras porciones del tracto genital femenino, postulando para todos ellos un origen a partir de restos de la glándula suprarrenal (7). A raíz de estos estudios quedó introducido el término *hiper nefroma* para los tumores lipomatosos del riñón, por Birch y Hirchfeld, que a pesar de su incorrección histogenética aún perdura.

Tras numerosas controversias sobre la terminología y origen de este tipo de tumores, hoy se acepta el término *ade-*

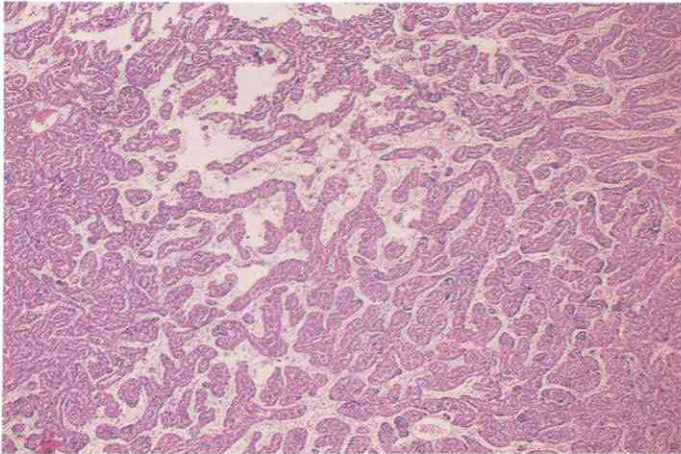


Figura 10.—Adenocarcinoma de células renales constituido por elementos de citoplasma obscuro, dispuesto en masas sólidas alrededor de vasos.

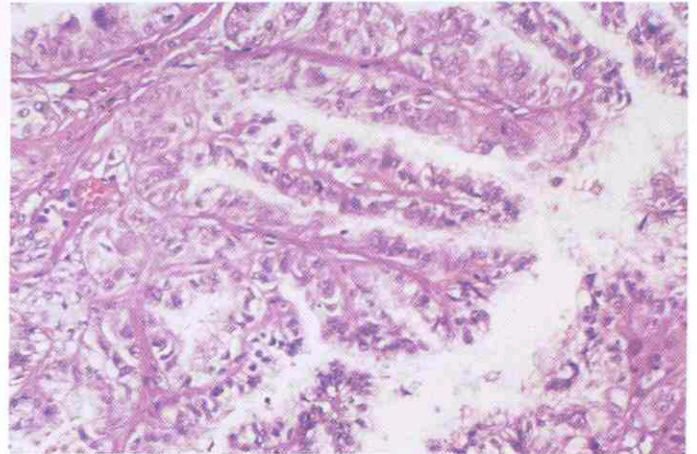


Figura 11.—Adenocarcinoma con formaciones tapizadas por células claras y oscuras.

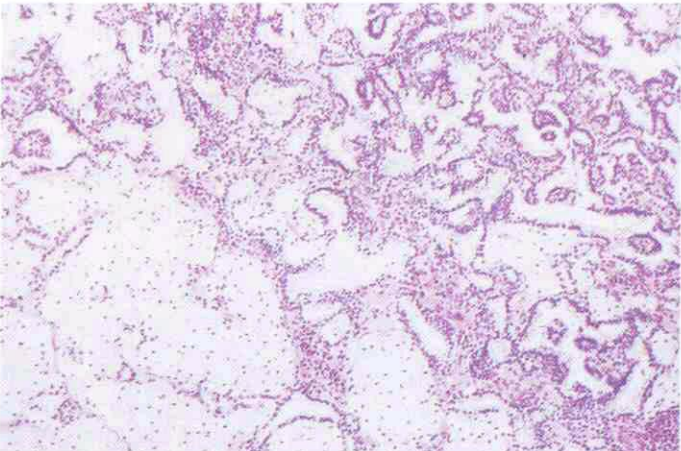


Figura 12.—Formaciones papilares de un adenocarcinoma renal, en cuyos tallos conectivos podemos identificar histiocitos espumosos.

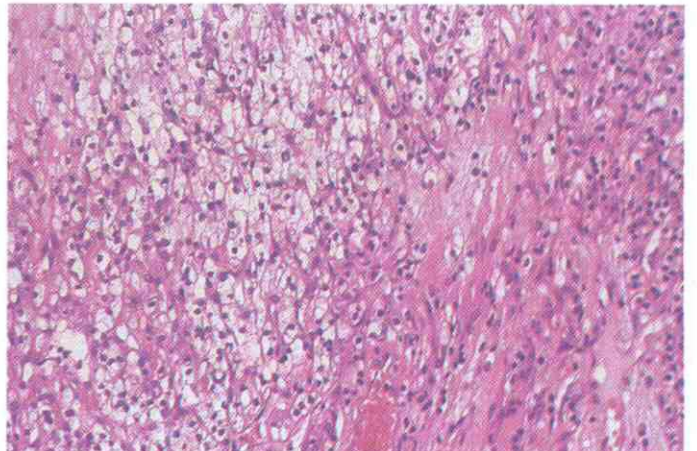


Figura 13.—Adenocarcinoma de Grado Citológico I que muestra elementos isomórficos sin mitosis.

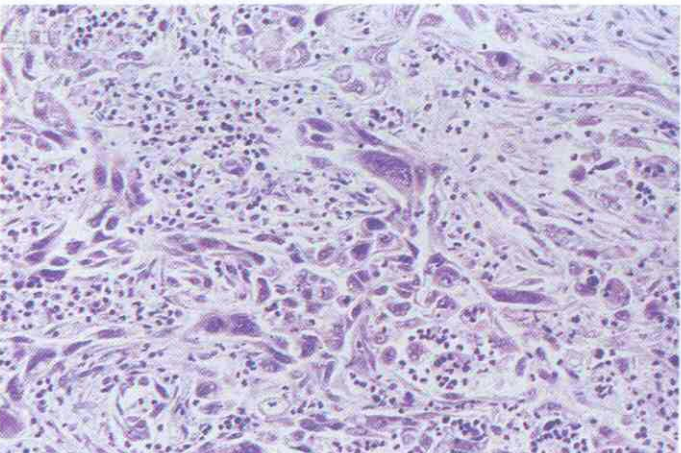


Figura 14.—Adenocarcinoma de Grado Citológico IV: intenso pleomorfismo citoplásmico y nuclear, formado por células fusiformes de aspecto pseudosarcomatoso, con gran componente inflamatorio secundario.

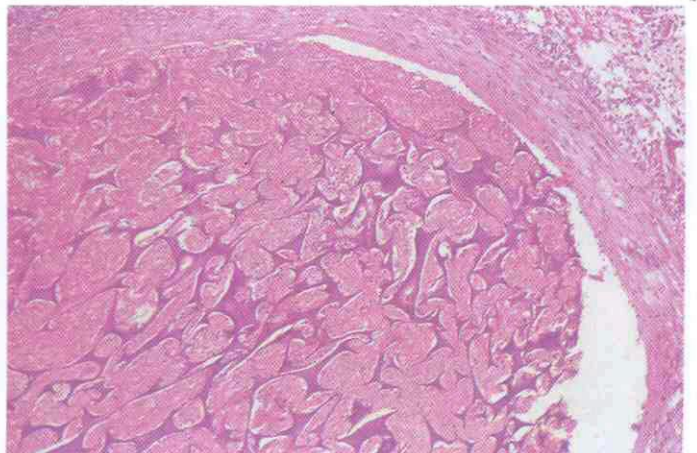


Figura 15.—Arteria de mediano calibre renal, que muestra la luz ocupada por espículas de espuma de fibrina junto con elementos coagulados y una moderada reacción inflamatoria en la pared.

nocarcinoma de células renales, que los define mejor desde el punto de vista histogenético, así como su procedencia de las células del tubo contorneado proximal, debido a las innegables similitudes que existen entre ambos tipos celulares (4, 5, 13, 14, 17 y 20).

MATERIAL Y METODOS

Los casos estudiados en este trabajo pertenecen al Archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Aire. De un total de 21.356 biopsias realizadas en un período de tiempo que va desde 1963 a 1983, 43 corresponden a tumores renales, más 7 procedentes de autopsias en el mismo período de tiempo.

De los 50 tumores renales, 37 fueron adenocarcinomas y 3 adenomas, estos últimos como hallazgos casuales de autopsias.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DEL ADENOCARCINOMA DE CELULAS RENALES

En nuestro estudio hemos utilizado como parámetro macroscópico fundamental el Grado de Holland (10) (figuras 1, 2, 3, 4), que nos indica el estadio invasivo del tumor, y

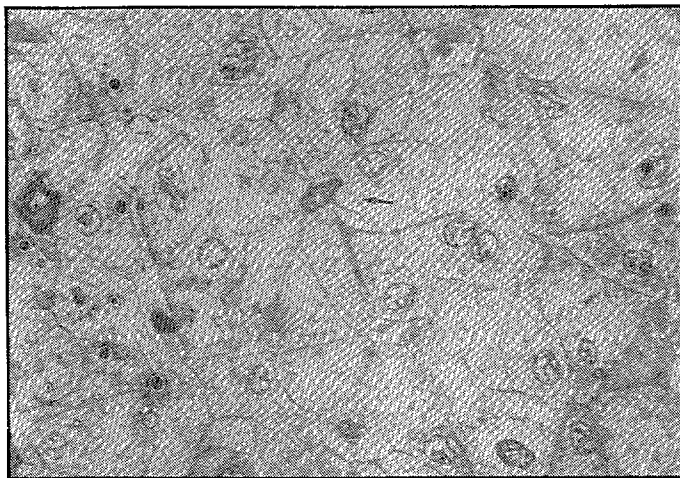


Figura 16.—Corte semifino teñido con azul de Toluidina en el que se pueden apreciar las células de citoplasma amplio y significativa disposición en canalicúlos.

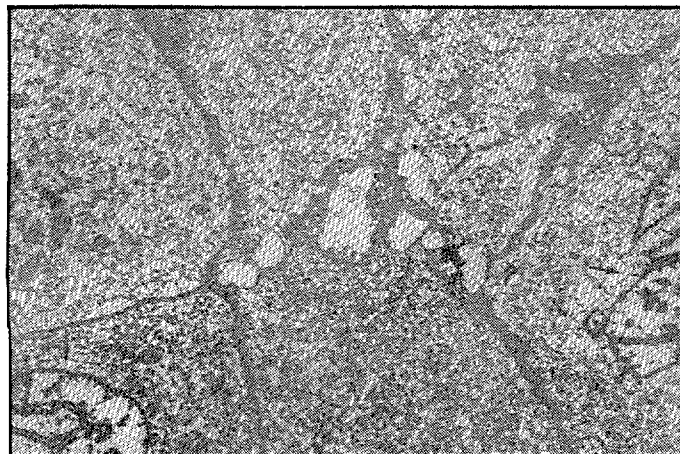


Figura 17.—Detalle ultraestructural de las células con núcleos cerebriformes.

por tanto, nos da idea del pronóstico y posible evolución del paciente, y el diámetro de la tumoración, dato que ha sido invocado en numerosas ocasiones para diferenciar un adenoma de un adenocarcinoma de células renales.

En el estudio microscópico de los casos recogidos hacemos constar el Tipo Histológico y el Grado Citológico, que graduamos del 1 al 4, de menor a mayor malignidad.

Todas las piezas fueron fijadas en formol al 10 por 100, y estudiadas con las siguientes técnicas: Hematoxilina-eosina, PAS, Elásticas Van Giesson, Tricrómico de Masson, Reticulina, PAS diastasa, Sudan III y Sudan negro. Estas tres últimas mediante cortes en congelación.

En ocho casos se realizaron técnicas de Microscopía Electrónica, mediante refijación en glutaraldehído durante dos o tres horas, luego pasaron a buffer de Milloning hasta su posterior fijación en osmio. Tras este proceso fueron deshidratadas en acetona creciente para, posteriormente, ser incluidas en vestopal.

Los cortes semifinos, de control, se tiñeron con Azul de Toluidina, y tras su selección los ultrafinos se contrastaron en acetata de uranilo y citrato de plomo, según la técnica de Reynolds (1963).

RESULTADOS

Macroscópico: Comenzamos analizando la incidencia de los adenocarcinomas de células renales en el contexto general de los tumores malignos de este órgano. Según nuestro archivo, ocupan un 78,7 por 100 de los mismos, habiendo sido diagnosticados todos ellos por biopsia, bien de la tumoración primaria, o bien de las localidades secundarias. Así, encontramos, de los 37 casos, 33 fueron piezas de nefrectomía (figura 5), 4 procedentes de biopsia ósea y uno de biopsia del SNC.

Entre las piezas de nefrectomía encontramos ligera predominancia por el riñón izquierdo, ocupando un 60 por 100; ninguno de los casos fue bilateral.

La distribución renal de los tumores, por orden de frecuencia, fue la siguiente: polo inferior, 57,1 por 100; polo superior, 23,8 por 100; porción media 14,2 por 100, y el 4,7 por 100, de localización multicéntrica.

Los diámetros de las tumoraciones oscilaron entre 24 cm., hasta un mínimo de 3 cm., con un máximo de frecuencia entre 5 y 8 cm. (figura 6). Los adenomas fueron todos de pequeño tamaño, entre 1 y 3 cm. de diámetro.

En cuanto al Grado de Holland, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en un Grado II (37,8 por 100),



Figura 18.—Interdigitaciones a nivel basal de las células tumorales.

seguidos del Grado IV (29,7 por 100), el Grado I (24,2 por 100) y el Grado III (8 por 100) (figura 7).

Microscopía óptica: El estudio histológico de las piezas revela un patrón de crecimiento predominantemente sólido (78,3 por 100), independientemente del tipo celular que lo compone, estando formado bien por células claras (figuras 8, 9) (64,8 por 100), células oscuras o granulares (figura 10) (13,5 por 100) o bien por una mezcla de las dos (24,32 por 100). En algunos casos el patrón sólido se asocia a estructuras papilares, originando una arquitectura mixta en un 3,44 por 100 de los casos. Dentro de este patrón existe un predominio evidente de las células claras, lo que corresponde a los conceptos clásicos de hipernefroma, con abundante cantidad de grasa y glucógeno.

Los casos de predominante patrón papilar (18,8 por 100) raramente están constituidos por un solo tipo celular, entremezclándose en ellos células claras y oscuras, bien en campos o alternando dentro de una misma papila (figura 11). La existencia de elementos xantomatosos en el estroma papilar ha sido un dato a reseñar en este patrón histológico (figura 12).

Independientemente de la arquitectura y del aspecto citoplásmico, han sido valorados los casos en cuatro Grados Citológicos, a tenor de la displasia celular, desde el Grado I con células isomórficas de núcleos redondeados, hasta el Grado IV, en el que la anaplasia y el pleomorfismo son tan intensos que constituyen un patrón pseudosarcomatoso. Los Grados intermedios II y III están condicionados, el primero a los cambios displásicos moderados y el III a los intensos, sin patrón pseudosarcomatoso (figuras 13 y 14).

La distribución de los Grados Citológicos ha sido:

- Grado I: 51,35 por 100.
- Grado II: 29,72 por 100.
- Grado III: 16,21 por 100.
- Grado IV: 2,7 por 100.

El 48 por 100 de las piezas de nefrectomía venían embolizadas, encontrando en el estudio histológico de las mismas grados variables de necrosis, tanto en la masa tumoral como en el parénquima sano, así como espículas de espuma de fibrina (Spongostan) relleno las luces arteriales. (figura 15).

Microscopía Electrónica: Realizamos estudio ultraestruc-



Figura 19.—Uniones de tipo desmosoma entre las células tumorales.

tural de ocho casos, todos ellos procedentes de pieza de nefrectomía embolizadas, con lo que la valoración de las secciones obtenidas fue considerablemente difícil.

Los cortes semifinos permiten identificar la morfología epitelial densa con límites celulares bien definidos y la tendencia a la agrupación en canalículos (figura 16). No obstante, se identificaron con M.E. dos tipos celulares, como en el microscopio óptico: células claras y células oscuras.

Las primeras se caracterizan por un citoplasma con abundantes partículas de glucógeno distribuidas entre sus organelas, de las que destacan mitocondrias escasas y cisternas de RER y REL y ocasionalmente gotas lipídicas.

Existe gran variedad en el contenido glucogénico de unas células claras a otras. Los núcleos muestran grados variables de atipia con contornos cerebriformes, en los más anaplásicos (figura 17), o de contornos redondeados en aquellos más diferenciados.

La membrana celular muestra, en ocasiones, protrusiones vellositarias aplanadas (figura 18), recubiertas por material electrodensito similar al de las membranas basales. Entre algunas células pueden verse uniones de tipo desmosoma (figura 19), lo que nos demuestra la naturaleza epitelial de la tumoración, dato de gran interés en el diagnóstico diferencial de los casos con morfología pseudosarcomatosa.

Estos datos referentes a las superficies membranosas se encuentran tanto en las células claras como en las oscuras. Estas últimas se diferencian de las anteriores a nivel del citoplasma, por la presencia de gran número de mitocondrias con crestas tubulares, otras aplanadas y depósitos ocasionales de material electrodensito en la matriz mitocondrial (figura 20), todo lo cual le confiere un aspecto irregular a estas organelas. El glucógeno es escaso o inexistente y las cisternas del REL son más abundantes que en las células claras.

DISCUSION

El adenocarcinoma renal ocupa, según nuestra estadística, la mayoría de los tumores malignos renales. Si valoramos su incidencia dentro de las biopsias ocupan un 86 por 100 (2 y 3).

Dentro del riñón, algunos autores están a favor de una distribución aleatoria entre los polos y la porción media del órgano (6, 8, 9, 11, 18), mientras que otros encuentran una mayor incidencia en el polo superior (16).

En nuestro material hemos encontrado mayor incidencia

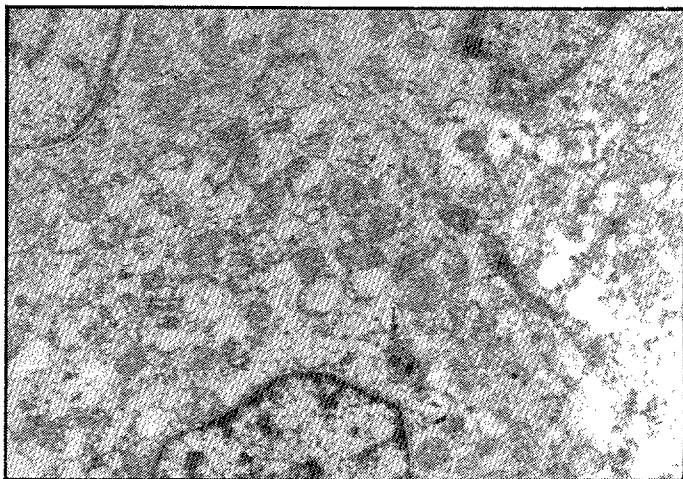


Figura 20.—Depósitos de material electrodensito en la matriz mitocondrial.

en el polo inferior (57,1 por 100), seguido del superior (23,8 por 100) y de la porción media (14,2 por 100).

De acuerdo con diferentes estadísticas (1 y 12), consideramos que no muestra preferencia por uno u otro riñón, y así lo atestiguan prácticamente nuestros resultados: 60 por 100 en el riñón izquierdo.

Respecto a los datos microscópicos más significativos, en los referentes al estroma tumoral, destacamos la presencia de histiocitos espumosos dentro del patrón papilar, lo cual concuerda con la mayor incidencia de los mismos en este patrón (12).

El estudio histológico de los riñones embolizados ha permitido observar lo parcial de las lesiones necróticas en el tejido. En los primeros casos, embolizados con espuma de fibrina, la necrosis se limitaba a zonas parciales del tumor y de forma muy limitada al parénquima. Cuando se modificó la técnica incluyendo el COIL, la necrosis se hizo más generalizada, afectando en ocasiones a todo el riñón. La necrosis ha sido siempre inferior en el parénquima sano que en el tumor, debido, en parte, a la existencia de las células tumorales a la isquemia.

La celularidad ha sido predominantemente de células claras con respecto a las oscuras, así como el patrón sólido sobre los demás. Esta proporción es acorde con la generali-

dad de la literatura y con el dato histórico que da origen a la denominación de «hipernefroma» para el adenocarcinoma de células renales.

El grado de anaplasia celular, sin que el número de mitosis sea significativo en estos tumores, de un modo mayoritario ha sido bajo. Las formas de Grado Citológico IV, pseudosarcomatosas, constituyen una excepción en las cuales las mitosis son abundantes, aunque no guardan proporción con la indiferenciación y el atipismo celular.

Hemos relacionado dos parámetros macroscópicos entre sí: el Grado de Holland y el diámetro de la tumoración; según muestra la figura 21, podemos deducir que es independiente el tamaño de la agresividad tumoral. De los casos representados podemos observar un caso Grado II de Holland que alcanzó un tamaño de 24 cm. sin avanzar hacia el siguiente Grado; por otro lado, los casos de Grado IV no eran de gran tamaño, oscilando entre 3 y 10 cm. de diámetro. Esto nos da idea de la imprevisible evolución de este tipo de tumores.

Hemos comparado, asimismo, el Grado de Holland con el Grado Citológico (figura 22), apreciándose un incremento paralelo a la anaplasia con la tendencia infiltrativa del tumor.

La supervivencia del paciente está condicionada al Grado Citológico (figura 23), siendo la misma menor a mayor grado de anaplasia. Existe similar relación con Grado de Holland (figura 24).

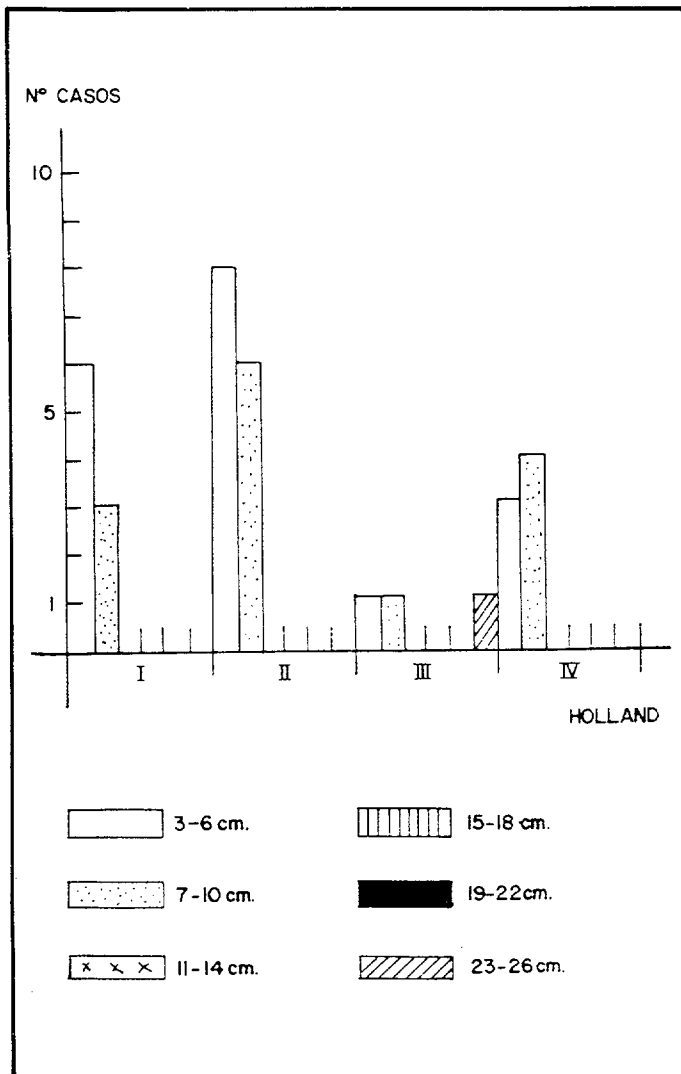


Figura 21

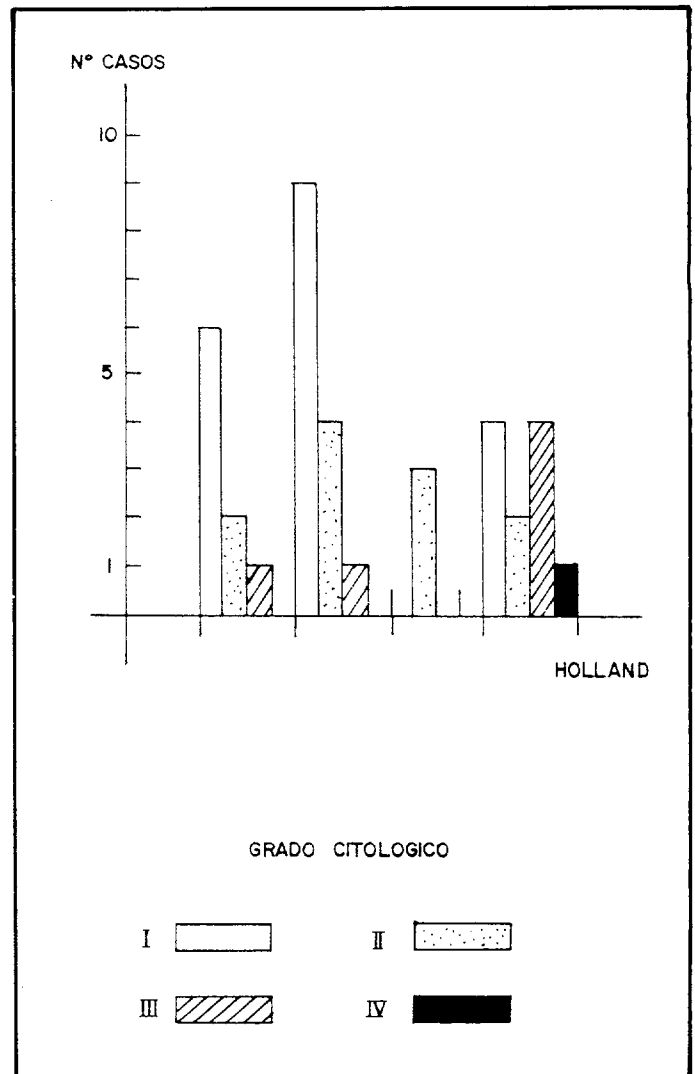


Figura 22

BIBLIOGRAFIA

1. ABESHOUSE, B. J. and WEINBERG, T.: «Malignant renal neoplasm. A clinical and pathologic study». *Arch. Surg.*, 50: 46-55 (1945).
2. BENNINGTON, J. J.: «Cancer of the kidney-Etiology, Epidemiology and Pathology». *Cancer*, 32: 1017-1029 (1973).
3. ELIZALDE, C.: «Tumores del riñón a través de la estadística del Instituto de Urología de Barcelona». *Urol. Panamericana*, 1: 102-105 (1969).
4. ERICSON, J. L. E.; SELJELID, R., and ORRENIUS, S.: «Comparative light and electron microscopic observations of the cytoplasmic matrix in renal carcinomas. Virchows». *Arch. (Pathol. Anat.)* 341: 204-223 (1966).
5. FISHER, E. R., and HOWART, B.: «Comparative ultrastructural study of so-called renal adenoma and carcinoma». *J. Urol.*, 108: 382-386 (1972).
6. GESCHICKTER, C. F., and WIDENHORN, H.: «Nephrogenic tumors». *Am J. Cancer* 22: 620-658 (1934).
7. GRAWITZ, P.: V. A. 93, 39 (1883), C. A. 30, 824 (1880), citado por Ewing, J.: *Oncología* (1948).
8. HARVEY, N. A.: «Kidney tumors. A clinical and pathological study, with special reference to the "hypernephroid" tumor». *J. Urol.*, 57: 669-692 (1947).
9. HELSIN, J. E.; MILNER, W. A., and GARLICK, W. B.: «Lower urinary tracts implants or metastases from clear cell carcinoma of the kidney». *U. Urol.*, 73: 39-46 (1955).
10. HOLLAND, J. M.: «Cancer of the kidney. Natural history and staging». *Cancer*, 32: 1030-1042 (1973).
11. KOZOLL, D. D., and KIRSHBAUM, J. D.: «Relationship of benign and malignant hypernephroid tumors of the kidney. Clinical and pathological study of 77 cases in 12.885 necropsies». *J. Urol.*, 44: 435-449 (1940).
12. LUCKE, B., and SCHLUMBERGER, H. G.: «Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. Fascicle 30, Atlas of Tumor Pathology». Washington. *Armed Forces Institute of Pathology* (1957).
13. OBERLING, C.; RIVIERE, M., and HAGUENAU, F.: «Ultrastructure of clear cells in renal carcinoma and its importance for the demonstration of their renal origin». *Nature* (London), 186: 402-403 (1960).
14. PRATT-THOMAS, H. R.; SPICER, S. S.; UPSHUR, J. K., and GREEN, W. B.: «Carcinoma of the kidney in 15 years old boy. Unusual histologic features with formation of microvilli». *Cancer*, 31: 719-725 (1973).
15. ROBIN: «Soc. Biol., series I, 5, 61 (1853)», citado por Ewing, J.: *Oncología*, 1948.
16. ROBINS, S. L.: «Patología estructural y funcional». Interamericana (1975).
17. SELJELID, R., and ERICSON, J. L. E.: «Electron microscopic observations on specializations of the cell surface in renal clear cell carcinoma». *Lab. Invest.*, 435-447 (1965).
18. SMITH, E., and YOUNG, J.: «A kidney tumors: an analysis of series of 118 cases». *Can. Med. Assoc. J.*, 44: 149-152 (1941).
19. TANCHON, MIRIEL y CRUVEILLER: *Labadie Lagrade, Maladies des reins*. Tomo VI.
20. TANNENBAUM, M.: «Ultrastructural pathology of human renal cell tumors». *Pathol. Annu.*, 6: 249-277 (1971).

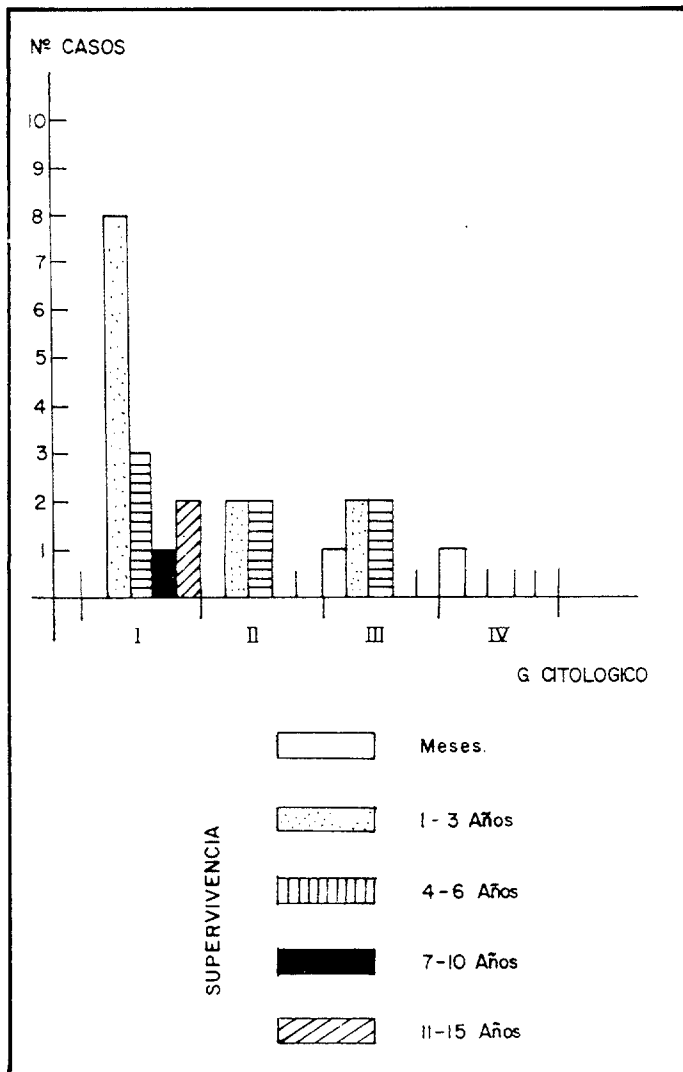


Figura 23

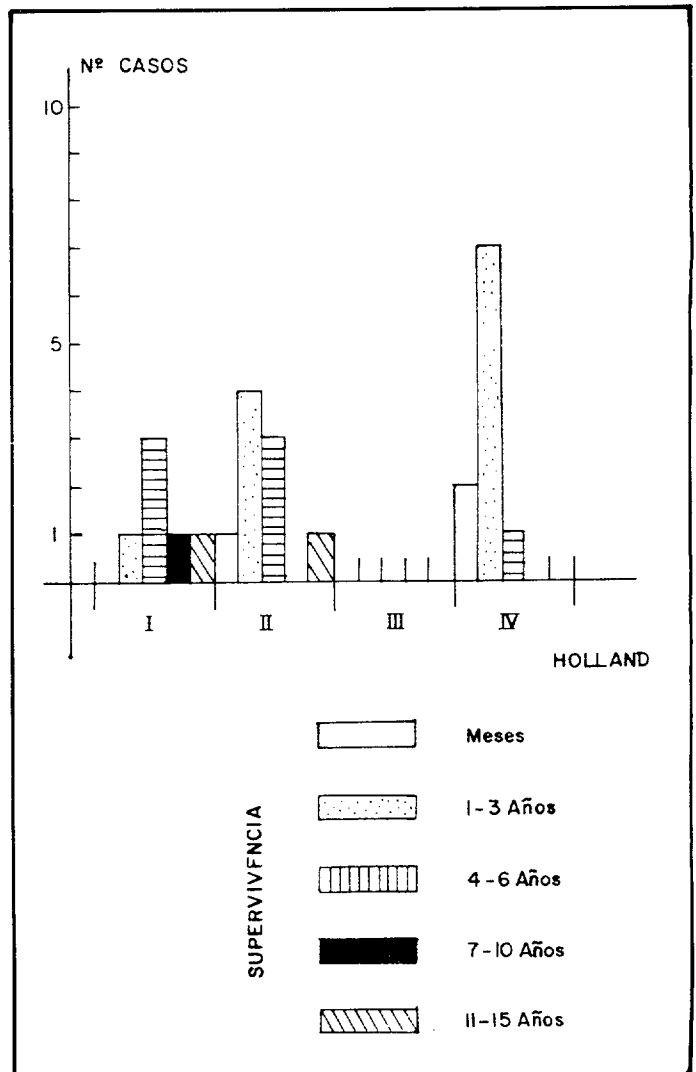


Figura 24