

## Diagnóstico histopatológico de un carcinoma papilar de células renales con metástasis pulmonar

Histopathologic diagnosis of a papillary renal cell carcinoma with lung metastasis

Brenda Martínez Luna<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2323-1218>

Claudia Roche Albernas<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3002-9907>

Ernesto Arteaga Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8213-6379>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [Claudia.roche@gmail.com](mailto:Claudia.roche@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Los carcinomas de células renales constituyen el 90 % de todas las neoplasias malignas renales. Los pacientes con este diagnóstico presentan dolor en flancos, hematuria y masa abdominal palpable. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos se dan por hallazgos incidentales de imagenología.

**Objetivo:** Demostrar la importancia de la inmunohistoquímica para el diagnóstico de carcinomas renales con características celulares de difícil diferenciación y su metástasis.

**Presentación de caso:** Se reporta el caso de un hombre de 53 años quien presentó parestesias de miembros inferiores. Se encontró por imagen radiológica una tumoración intramedular y de manera incidental un tumor pulmonar y una imagen quística renal. Se realizó una biopsia pulmonar inicial y posteriormente se le realizó estudio histopatológico del quiste renal mediante histoquímica, el cual mostró una pobre diferenciación del tejido analizado. También se determinaron los marcadores inmunohistoquímicos CK7, AMARC, RCC, CD10, EMA, CK20, TTF1 y CD117.

**Resultados:** Las evidencias de la inmunohistoquímica permitieron definir el diagnóstico como un carcinoma de células renales papilar tipo 2 con metástasis a pulmón.

**Conclusiones:** Se demuestra cómo la técnica de inmunohistoquímica define el tipo de carcinomas de células renales con poca diferenciación y sus metástasis.

**Palabras clave:** carcinoma células renales; metástasis pulmonar; inmunohistoquímica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Renal cell carcinomas accounts for 90% of all renal malignancies. Patients with this diagnosis present flank pain, hematuria and palpable abdominal mass. However, most diagnoses are made by incidental imaging findings.

**Objective:** To demonstrate the importance of immunohistochemistry for the diagnosis of renal carcinomas with cellular characteristics of difficult differentiation and their metastasis.

**Case presentation:** The case is reported of a 53-year-old man who presented paresthesia of the lower limbs. Radiological imaging revealed an intramedullary tumor and, incidentally, a pulmonary tumor and a renal cystic image. An initial lung biopsy was performed followed by a histopathological study of the renal cyst through histochemistry, which showed a poor differentiation of the analyzed tissue. Immunohistochemical markers were also determined: CK7, AMARC, RCC, CD10, EMA, CK20, TTF1 and CD117.

**Results:** The immunohistochemical evidence allowed defining the diagnosis of papillary renal cell carcinoma type 2 with lung metastasis.

**Conclusions:** This studied showed how the immunohistochemistry technique defines the type of renal cell carcinomas with little differentiation and their metastases.

**Keywords:** renal cell carcinomas; lung metastasis; immunohistochemistry.

Recibido: 20/12/2021

Aprobado: 17/02/2022

## Introducción

A nivel mundial, el cáncer renal ocupa el lugar catorce dentro de las neoplasias malignas más comunes.<sup>(1)</sup> Según GLOBOCAM 2020, las neoplasias renales ocupan el lugar diecinueve dentro de los cánceres más frecuentes en Cuba, con un total de 732 casos nuevos en ese año

y 320 defunciones.<sup>(1)</sup> Los carcinomas de células renales (CCR) constituyen el 90 % de todas las neoplasias malignas renales.<sup>(2)</sup>

El subtipo de neoplasia maligna más común es el carcinoma renal de células claras, seguido del subtipo papilar. Los carcinomas papilares de células renales (cPcr) representan un 10-20 % de todos los CCR diagnosticados.<sup>(3)</sup> Predominan los casos del género masculino y la presentación típica promedio se ubica entre los 59 y 63 años de edad.<sup>(4,5,6)</sup>

Según *Dudani* y otros,<sup>(7)</sup> en un estudio de 667 pacientes, los cinco sitios principales de metástasis del cPcr son los nódulos linfáticos (69 %), los pulmones (49 %), los huesos (29 %), el hígado (22 %) y la glándula suprarrenal (7 %).

Los pacientes con diagnóstico de CCR presentan dolor en flancos, hematuria y masa abdominal palpable. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos se dan por hallazgos incidentales de imagenología.<sup>(6)</sup>

El tratamiento para el cPcr es multimodal. La nefrectomía citorreductiva y la resección de metástasis han mostrado beneficios para la supervivencia en el manejo de pacientes con carcinoma renal de tipo papilar metastásico.<sup>(2)</sup>

La clasificación de la OMS 2016 define diversas entidades del CCR, basadas en características inmunohistoquímicas y citogenéticas, sobre todo en casos de difícil diferenciación para evitar el diagnóstico de no clasificados.<sup>(6)</sup> Histológicamente existen de manera general 2 tipos de carcinomas de células renales de tipo papilar. El tipo 1 muestra una sola capa de células con menor citoplasma que recubre la papila. El tipo 2 y su variante oncocítica tienen un citoplasma abundante y eosinofílico, así como disposición de células pseudoestratificadas.<sup>(7)</sup> Cada subtipo histológico es asociado con comportamientos oncológico y de supervivencia diferentes.<sup>(2)</sup> El cPcr de tipo 2 es poco frecuente y se considera que presenta una evolución con peor pronóstico en comparación con el tipo 1.<sup>(8)</sup>

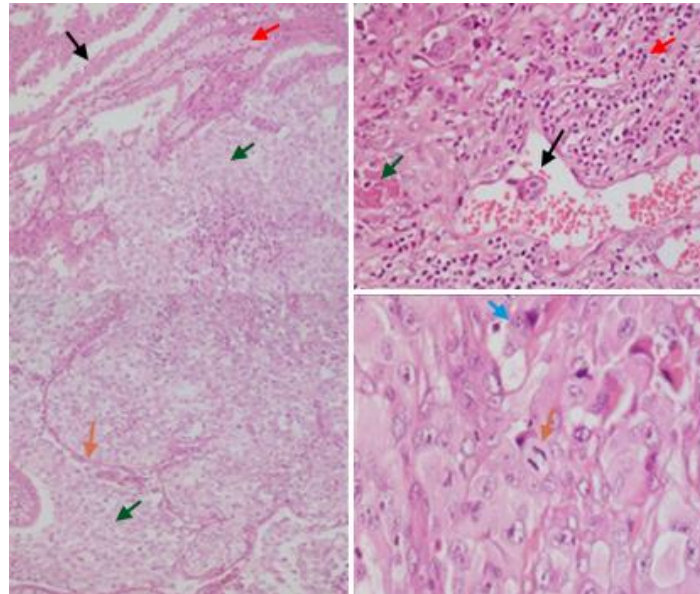
Se presenta el caso de un paciente masculino en la sexta década de vida con un tumor pulmonar y un quiste renal. Se le realizó el diagnóstico histopatológico de cPcr tipo 2 con ayuda de marcadores inmunohistoquímicos, debido a su pobre diferenciación.

Por la baja incidencia de esta patología y lo específico de su diagnóstico, el estudio se propuso demostrar la importancia de la inmunohistoquímica para el diagnóstico de carcinomas renales con características celulares de difícil diferenciación y su metástasis.

## Presentación de caso

El caso muestra a un paciente masculino de 53 años con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y alcoholismo, sin otros datos heredofamiliares de importancia. Ingresó en el mes de agosto a la sala de Medicina interna del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” con un cuadro clínico de 3 meses de evolución con parestesias de extremidades inferiores. Se sometió a estudios radiológicos donde se encontró por resonancia magnética (RM) una tumoración intramedular a nivel torácico alto, y de manera incidental por tomografía computarizada (TAC) una imagen nodular pulmonar solitaria y una imagen quística renal. Inicialmente, se sometió a una biopsia pulmonar y posteriormente se intervino quirúrgicamente para una resección de quiste renal.

Se tenía el antecedente inicial de una biopsia de nódulo pulmonar que se analizó con técnica convencional histoquímica (HQ) de hematoxilina y eosina (H&E). Posteriormente, muestras radiales de la pared quística renal, de grasa perirrenal y glándula suprarrenal se analizaron mediante tinción de H&E. Esa técnica evidenció la presencia de células eosinofílicas, con polimorfismo nuclear marcado, nucléolos prominentes, alto grado mitótico y un estroma mucinoso. También se evidenció la presencia de cordones celulares. Presentó una transición al patrón papilar en algunas zonas, con células pseudoestratificadas que rodeaban la papila. También se observó una infiltración histiocítica abundante y polimorfonuclear, abundantes zonas necróticas y muy vascularizadas, con infiltración tumoral vascular y linfática (Fig.1).



Columna izquierda, flecha negra: patrón tipo papilar; flecha roja: infiltración de histiocitos estromales; flecha naranja; cordones celulares; flechas verdes: cambio en el patrón morfológico.

Columna derecha, flecha negra: permeación linfo-vascular; flecha verde: presencia de necrosis; flecha roja: infiltración polimorfonuclear

Columna derecha inferior, flecha naranja: gran polimorfismo celular y nuclear, mitosis; flecha azul: nucléolos prominentes.

**Fig. 1** - Resultados de la técnica convencional histoquímica (HQ) de hematoxilina y eosina (H&E).

Sin embargo, no fue suficiente la HQ para definir el diagnóstico del caso al observar el patrón morfológico y celular. Fue preciso definir el tipo histológico mediante la técnica de inmunohistoquímica.

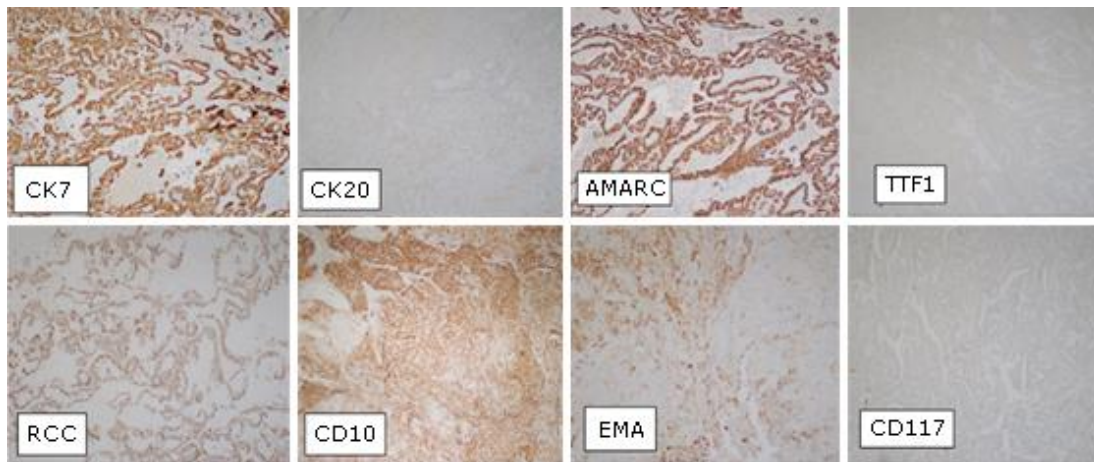
Teniendo en cuenta que la HQ evidenció un probable carcinoma papilar poco diferenciado se determinó para su confirmación los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) de la tabla 1 y sus resultados.

**Tabla 1** - Marcadores realizados en muestras de quiste renal, así como sus resultados

Marcador	Resultado
CK7	+
CK20	-
AMARC	+
TTF	-
RCC	+
CD10	+
CD117	-
EMA	+ focal

CK: citoqueratina; AMARC: alfa metil acetil coenzima A racemasa; TTF1: factor 1 de transcripción tiroideo; RCC: anti carcinoma de células renales; CD: grupos de diferenciación; EMA antígeno de membrana epitelial.

La prueba realizada corroboró la presencia de un carcinoma de células renales papilar tipo 2 (Fig. 2).



Marcaje celular marrón: CK7, CK20 y AMARC; marcador de citoplasma celular: TTF1; marcadores nucleares: RCC, CD10, EMA; marcador de membrana celular: CD117.

**Fig. 2** - Presencia del carcinoma de células renales papilar tipo 2 en los marcadores inmunohistoquímicos realizados a la muestra renal.

Teniendo en cuenta la observación clínica de un posible adenocarcinoma de pulmón y la biopsia de dicho órgano, se realizó la determinación de los marcadores TTF1 y AMARC. Los resultados se muestran en la figura 3. Se determinó así una metástasis de carcinoma renal a pulmón, usando también los resultados de la muestra renal.



En la primera imagen se muestra una biopsia pulmonar con tinción convencional de H&E, al centro un TTF1 negativo y en el último recuadro un AMARC positivo.

**Fig. 3** - Determinación de los marcadores TTF1 y AMARC.

## Discusión

El cPcr es el segundo tipo histológico más común dentro de los carcinomas de células renales.<sup>(2)</sup> Presenta predominio en el género masculino, con una prevalencia de 2.9:1 en comparación con las mujeres.<sup>(9)</sup> Generalmente se presenta con dolor en flancos, masa abdominal palpable y hematuria como datos clínicos antes del diagnóstico. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos son hallazgos imagenológicos incidentales.<sup>(8)</sup> El rango de edad de presentación es entre 59 y 63 años.<sup>(4)</sup> Los factores de riesgo bien establecidos para los CCR incluyen obesidad, hipertensión y tabaquismo.<sup>(8)</sup>

En nuestro caso, el paciente es un hombre de 53 años con antecedentes positivos de tabaquismo y alcoholismo. La edad del paciente es menor que la edad promedio reportada para la presentación de este subtipo de cáncer, y presenta antecedentes de tabaquismo, el cual ha sido reportado en la literatura como factor de riesgo para el desarrollo de CCR. La sintomatología neurológica fue el motivo de internamiento del paciente, pues presentó parestesias en miembros pélvicos. Dentro de la unidad hospitalaria y como parte del proceso de abordaje se realizaron estudios imagenológicos, en los cuales se hallaron de manera incidental una tumoración pulmonar como un quiste renal.

Se estima que cerca del 30 % de los pacientes tienen enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.<sup>(4)</sup> Los pacientes con metástasis pulmonar no tratada tienen un pobre pronóstico y una tasa de supervivencia a los 5 años de solo 5 % o incluso menos.<sup>(10,11)</sup>

En nuestro caso se encontró un quiste con características macroscópicas de pared sólida, engrosada, fibrosa, con nodulaciones dentro de la misma pared, interior necrótico y gran tamaño (19x16x10 cm). También presentó metástasis pulmonar, de la cual sólo se realizó biopsia por trucut.

La nueva clasificación de la OMS 2016 de cánceres renales incluye más de 50 entidades, algunas provisionales, catalogadas en base a diagnósticos inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares.<sup>(12)</sup> Esto permite discernir entre los cánceres con pobre diferenciación, lo cual evita el diagnóstico de no clasificados.<sup>(6,12)</sup>

Histológicamente existen dos tipos de cPcr, el tipo 1 muestra una sola capa de células con menor citoplasma que recubren la papila. El tipo 2 y su variante oncocítica, tiene un citoplasma abundante y eosinofílico, así como disposición de células pseudoestratificadas.<sup>(5)</sup>

La variante papilar oncocítica fue incluida en la clasificación de la OMS del 2016 y se piensa que pudiera ser un variable tipo 3 del patrón papilar. La presencia de macrófagos espumosos es una característica importante y valiosa para determinar el diagnóstico en este carcinoma.<sup>(6)</sup> El caso aquí analizado presentó características morfológicas y celulares tanto de un cPcr, así como zonas de pobre diferenciación. Se reporta una gran heterogeneidad en este tipo de carcinoma. *Akhtar* y otros<sup>(13)</sup> proponen clasificarlos en base a su estudio morfológico, molecular e inmunohistoquímico, lo cual resalta la importancia de estas determinaciones.<sup>(3)</sup> Las inmunotinciones de mayor importancia son el AMARC, que se presenta en el 93 % de los tipos papilares. El CK7 define mayormente al tipo 1 y en menor porcentaje (20 %) se presenta positivo para el tipo 2.<sup>(6)</sup> EL cPcr tipo 2 es positivo también para EMA, CD10 y negativos a CAIX Y CD117.<sup>(13,14)</sup> Este último es útil para descartar oncocitomas, los cuales morfológicamente pueden tener un patrón papilar. Sin embargo, carecen de núcleos estromales con macrófagos espumosos y vascularización.<sup>(6)</sup> Los marcadores de IHQ solicitados en la muestra del caso presentado resultaron útiles para hacer una diferenciación adecuada del tipo de carcinoma papilar. En la literatura se enumeran algunos otros como el CAIX.<sup>(13,14)</sup> para hacer una mayor diferenciación. Sin embargo, los empleados por nuestro equipo son los de mayor importancia para su determinación.

## Conclusiones

A través del análisis de este caso y de la literatura disponible se observó la importancia de la inmunohistoquímica para el diagnóstico adecuado de los diferentes carcinomas de células renales, sobre todo de los que conllevan características celulares de difícil diferenciación mediante técnicas convencionales (H&E). El estudio demuestra la relevancia en el tratamiento adecuado del paciente, así como el conocimiento del pronóstico. Se evidencia que la patología molecular actualmente es una herramienta crucial en el equipo multidisciplinario.



### Agradecimientos

A la Dra. en C. Gissel García Menéndez y al Dr. Edgar García Casas por contribuir con su conocimiento en publicaciones científicas y guiar el camino para la realización de este trabajo.

### Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. WHO. 2022 [acceso: 01/09/2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>
2. Díaz de León A, Pirasteh A, Costa D, Kapur P, Hammers H, Brugarolas J, *et al.* Current Challenges in Diagnosis and Assessment of the Response of Locally Advance and Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Radiographics.* 2019;39:998-1016. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.2019180178>
3. Al-Obaidy,K, Eble J, Cheng L, Williamson S, Sakr W, Gupta N, *et al.* Papillary renal neoplasm whith reverse polarity. A morphologic, inmunohistochemichal and molecular study. *Am J Surg Pathol.* 2019;43:1099-111. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001218>
4. Ofori1 E, Bin Alhassan B, Ayabilah E, Maison P, Asante-Asamani A, Atawura H, *et al.* An unusual outcome of papillary renal cell carcinoma with lung metastases: a case report and review of literature. *Afr J Urol.* 2021;27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12301-020-00103-z>
5. Corral de la Calle MA, Encinas de la Iglesia J, Martin López MR, Fernández Pérez GC, Agueda Baes DS. Carcinoma papilar de células renales: el papel del radiólogo en su manejo. *Radiología.* 2017;59(2):100-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.11.005>
6. Iczkowski KA, Czaja RC. Eosinophilic Kidney Tumors. Old and New. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143:1455-63. DOI: <http://doi:10.5858/arpa.2019-0203-RA>
7. Dudani S, De Velasco G, Connor Wells J, Loo Gan C, Donskov F, Porta C, *et al.* Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1). DOI: <http://doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2186>
8. Hsieh J, Purdue M, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, *et al.* Renal Cell Carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;3:17009. DOI: <http://doi:10.1038/nrdp.2017.9>

9. Pan H, Ye L, Zhu Q, Yang Z, Hu M. The effect of the papillary renal cell carcinoma subtype on oncological outcomes. *Sci Rep.* 2020;10:21073. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78174-9>
10. Den Hengst W, Hendriks J, Van Schil P. Lung metastatic disease: surgical resection and locoregional chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1373-8. DOI: <https://doi.org/105152/tcb.2012.29>
11. Kim M, Joo JW, Lee SJ, Cho YA, Park CK, Cho NH. Comprehensive immunoprofiles of renal cell carcinoma subtypes. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):602. DOI: <http://doi:10.3390/cancers12030602>
12. Cimadamore A, Cheng L, Scarpelli M, Massari F, Mollica V, Santoni M, *et al.* Towards a new WHO classification of renal cell tumor: what the clinician needs to know- a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2021;10(3):1506-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-1150>
13. Akhtar M, Al-Bozom I, Al Hussain T. Pathology of renal cell carcinoma: An update. *Adv Anat Pathol.* 2019;26:124-32. DOI: <http://doi:10.1097/PAP.0000000000000220>
14. Farber NJ, Kim CJ, Modil PK, Hon JD, Sadimin TS, Singer EC. Renal cell carcinoma: the search for a reliable biomarker. *Transl Cancer Res.* 2017;6(3):620-32. DOI: <http://doi:10.21037/tcr.2017.05.19>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.