



Comunicación de becarios

Estudio de variables y perfil inmunohistoquímico en pacientes con carcinoma de células renales

Quenardelle, Mariano A.; Cortés, María A.

Resumen

En el 40% de los casos de carcinoma de células renales (CCR) se desarrollan metástasis después de la nefrectomía. En estadios avanzados la sobrevida es baja y los pacientes no siempre responden a la terapia actual con inhibidores de tirosinas quinasas (TKI). Con el propósito de encontrar nuevas dianas terapéuticas estudiamos 20 casos de CCR. Se observó una mayor frecuencia en hombres (60%) y en cuanto al grupo etario, un alto porcentaje de los estudiados fueron adultos jóvenes (40%). Solamente los pacientes en estadio IV recibieron tratamiento con TKI (Sunitinib). Por inmunohistoquímica se observó que ErbB-2 de membrana se expresó en el 40% de los CCR Células Claras. Se plantea la hipótesis que, este oncogén podría servir como diana terapéutica en nuestra población.

Palabras clave: Carcinoma Renal, ErbB-2, Sunitinib, Nefrectomía

Introducción

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 3,53% de las neoplasias del adulto en Argentina (predicción Globocan 2015) ⁽¹⁾ y el 95% de las neoplasias malignas del riñón a nivel mundial. Aproximadamente al 40% de los pacientes a los que se les practica la resección quirúrgica, desarrollan metástasis ⁽²⁾. Debido al incremento en la detección de neoplasias con el uso de técnicas de imagen no invasiva, se encuentran un número creciente de CCR incidentales ⁽³⁾. El CCR es altamente vascularizado y refractario a la quimioterapia convencional. Actualmente se están utilizando inhibidores de tirosinas quinasas (TKI) como Sorafenib, Sunitinib y Pazopanib. Los subtipos histológicos que más frecuentemente provocan metástasis son el de células claras y el papilar. A medida que el estadio avanza, la sobrevida disminuye y el paciente no siempre responde a la terapia con TKI ^(4,5). El propósito de esta investigación es intentar revelar nuevas proteínas que puedan ser utilizadas como dianas terapéuticas.

Materiales y Métodos:

Pacientes: se seleccionaron 20 casos de CCR del Hospital R.J. Vidal, se analizaron los datos clínicos del Servicio de Oncología y la muestra de nefrectomía de cada uno de ellos con material incluido en parafina del Servicio de Anatomía Patológica.

Muestras incluidas en parafina: los cortes de 5micras se realizaron en el Laboratorio de Anatomía Humana Normal 1 de la Facultad de Medicina y se siguió el procedimiento de rutina para su coloración con Hematoxilina y Eosina. Para el estudio inmunohistoquímico, luego de desparafinar e hidratar el tejido, se trató con Proteinasas K a pH 8 durante 15min a 37°C. Se incubó con el anticuerpo primario específico ErbB2-3B5 (Pierce) durante toda la noche a 4°C. Para revelar se utilizó el kit ABC elite (Vector) y DAB (DAKO). El contraste nuclear se efectuó con Hematoxilina. Las preparaciones se analizaron con el microscopio óptico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital R.J. Vidal, las fotos fueron tomadas a una amplificación de 400X.



Datos clínicos: con la aprobación de los Comités de Ética (Hospital R.J. Vidal y Facultad de Medicina) se utilizaron los datos provenientes de las Historias Clínicas en el Servicio de Oncología del Hospital R.J. Vidal y de los informes de Anatomía Patológica asociado a las muestras, se ordenaron en tablas Excel y se analizaron estadísticamente con Excel/2007 y/o GraphPad Prism4.

Resultados:

VARIABLES ESTUDIADAS LOS CASOS CON CCR:

De los 20 casos 12 (60%) correspondieron a hombres y 8 (40%) a mujeres, indicando un leve predominio masculino. Según la edad, 12 (60%) eran mayores de 50 años y 8 (40%) correspondieron al grupo etario entre los 29 y 44 años. Según el lugar de residencia, no se hallaron diferencias dentro de la provincia de Corrientes, siendo 9 (45%) de Corrientes capital y 11 (55%) del interior.

A todos los pacientes se les practicó nefrectomía radical. Con respecto al subtipo histológico se hallaron: 1 oncocitoma (tumor benigno); 1 CCR papilar y 18 CCR células claras. En la Tabla 1, se observa la estadificación y tratamiento de los casos según la agresividad de la neoplasia. El 50% de los pacientes estaban en un estadio alto y solo recibieron tratamiento con TKI (Sunitinib) los de estadio IV.

Tabla 1: Estadio y tratamiento de los pacientes con CCR.

ESTADIO	I	II	III	IV
Nº CASOS	5	3	4	7
Nº CASOS TRATADOS CON SUNITINIB	-	-	-	7

Análisis de muestras incluidas en parafina

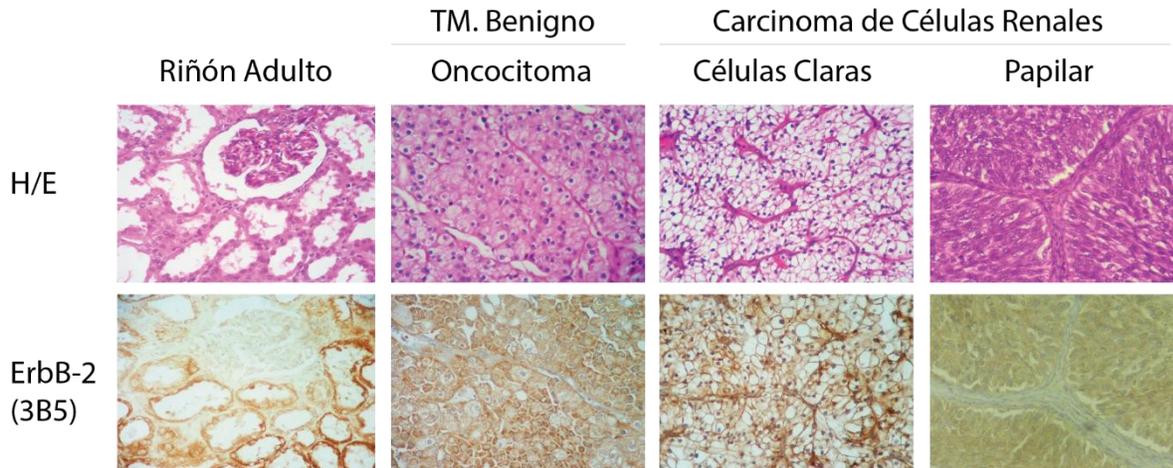
Para el estudio de marcadores por inmunohistoquímica se utilizaron las muestras elegidas por el Patólogo.

Perfil inmunohistoquímico

Para la clasificación de las muestras se utilizó la puntuación de ErbB-2 de membrana para cáncer de mama, utilizada en clínica, según las guías de ASCO/CAP⁽⁶⁾. El oncogén ErbB-2 se expresó en la membrana en el CCR subtipo de células claras no siendo así en el papilar. En el oncocitoma y en los túbulos del riñón normal, ErbB-2 se expresó en el citoplasma (Figura 1). Del total de los CCR subtipo células claras, 18 (40%) resultaron positivos para ErbB-2.



Figura 1: Expresión del oncogén ErbB-2 en el CCR Células Claras.



Discusión:

Con respecto a la tendencia que observamos en la distribución por sexo, nuestros resultados están de acuerdo con la bibliografía donde se indica un predominio en hombres ⁽⁷⁾. Sin embargo, deberíamos aumentar la cohorte para que este predominio sea significativo. Con respecto a la edad, nuestros datos indican una gran proporción de adultos jóvenes, aunque a nivel mundial la mayor incidencia del CCR es entre los 50 y 60 años, con una media de edad de 66 años al momento del diagnóstico ^(7,8). En el presente estudio, los pacientes en estadio IV fueron tratados con Sunitinib, coincidente con la publicación reciente de Hsieh donde recomienda el tratamiento sistémico con Sunitinib 50 mg, solamente en estadio IV ⁽⁹⁾. En contraste con las publicaciones que no encuentran expresión de ErbB-2 en el CCR y en aquellas que sí, pensamos que esta diferencia puede tener un componente étnico ^(10,14).

Bibliografía

1. IARC. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Online Analysis Prediction: World Health Organization; 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
2. Slaton JW, Inoue K, Perrotte P, El-Naggar AK, Swanson DA, Fidler IJ, Dinney CPN. Expression Levels of Genes that Regulate Metastasis and Angiogenesis Correlate with Advanced Pathological Stage of Renal Cell Carcinoma. *The American Journal of Pathology*. 2001;158(2):735-43.
3. McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE. Epidemiologic Aspects of Renal Cell Carcinoma. *Semin Oncol*. 2006;33(5):527-33.
4. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, Jewett M, Dutcher JP, Atkins MB, Pins M, Wilding G, Cella D, Wagner L, Matin S, Kuzel TM, Sexton WJ, Wong Y-N, Choueiri TK, Pili R, Puzanov I, Kohli M, Stadler W, Carducci M, Coomes R, DiPaola RS. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016.



5. Pick AM, Nystrom KK. Pazopanib for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(3):511-20.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013.
7. Koul H, Huh J-S, Rove KO, Crompton L, Koul S, Meacham RB, Kim FJ. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. *American Journal of Cancer Research*. 2011;1(2):240-54.
8. Chow W, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni, Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the united states. *JAMA*. 1999;281(17):1628-31.
9. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, Heng DY, Larkin J, Ficarra V. Renal cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17009.
10. S. Spasova* NP, P. Ghenev. HER2 EXPRESSION IN RENAL CELL CARCINOMA. *Trakia Journal of Sciences*. 2015;13, supl 2:141-3.
11. A Michael KR, E Havranek, C Anderson, A Polychronis, C Corbishley, H, Pandha. Prognostic Impact Of P53, EGFR And HER2/Neu Proteins On Renal Cell Carcinoma. *The Internet Journal of Urology*. 2005;4(1).
12. Gabriele STUMM SE, Sandra ROSTOCK-WOLF, Henning STEIN, Siegfried POMER, Jiirgen SCHLEGEL and Rudiger WALDHERR. Concomitant overexpression of the EGFR and erbB-2 gene in renal cell carcinoma (RCC) is correlated with dedifferentiation and metastasis. *International Journal of Cancer*. 1996;69(1):17-22.
13. WAEL S. IBRAHIM MDBBI, M.D.; MONA A. ABD ELHAMID, M.D. and AMIRA B. ELZAHED, M.D. Immunohistochemical Evaluation of EGFR and HER-2/NEU Expression in Renal Cell Carcinomas and Their Prognostic Significance. *Med J Cairo Univ*. 2012;80(2):211-8.
14. Wang H, Liu C, Han J, Zhen L, Zhang T, He X, Xu E, Li M. HER2 expression in renal cell carcinoma is rare and negatively correlated with that in normal renal tissue. *Oncology letters*. 2012;4(2):194-8.

Datos de autor

Carátula:

Estudio de variables y perfil inmunohistoquímico en pacientes con carcinoma de células renales

Autores:

Mariano A. Quenardelle¹, Maria A. Cortés^{2*}

1- Becario Facultad de Medicina (UNNE). Mariano Moreno 1240, Corrientes Capital

2- Concejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)- Departamento de Investigaciones, Facultad de Medicina (UNNE). Laboratorio de Investigaciones Bioquímicas (LIBIM). Mariano Moreno 1240, Corrientes Capital.

* Responsable de correspondencia: malicia.cortes@med.unne.edu.ar