



**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

***CARCINOMA RENAL SARCOMATOIDE.
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE SIETE CASOS CON ANALISIS DE
INMUNOHISTOQUIMICA.***

TESIS DE POSGRADO

***PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA
P R E S E N T A
DR. MARIO MURGUÍA PÉREZ***

TUTOR DE TESIS

**DRA. MERCEDES HERNÁNDEZ GONZÁLEZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM**

MÉXICO DF, 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Patricia Alonso Viveros
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Hospital General de México

Dra. Mercedes Hernández González
Tutor de tesis

DEDICATORIA

A MIS PADRES, LOS CUALES SIEMPRE HAN SIDO UN EJEMPLO PARA MI, Y QUE HAN SIDO UN APOYO ANTE LAS DIFICULTADES QUE SE ME HAN PRESENTADO, ESPERO ALGUN DIA PODER RETRIBUIRLES TODO LO QUE HAN HECHO POR MI. LOS AMO.

A MIS HERMANOS, A LOS CUALES ADORO SIN EXCEPCIÓN ALGUNA, Y QUE ESPERO ME TENGAN COMO UN EJEMPLO A SEGUIR, SABEN QUE SIEMPRE PUEDEN CONTAR CONMIGO.

A ANA GUADALUPE, POR SER MI PUNTO DE APOYO, MI PILAR, MI MEJOR AMIGA, Y MI MAS DULCE AMOR, ERES TODO LO QUE PUEDO SOÑAR, ERES MI CONCIENCIA, EN TI TODO LO ENCUENTRO, GRACIAS POR SER UNICA. TE AMO.

A TODOS MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA: FELIPE, SAULO, IVAN, ADRIAN, NUBIA, DIANA, TANIA Y JULIA; LA VERDAD ES QUE SIN USTEDES, ESTOS TRES AÑOS NO HUBIERAN SIDO TAN ESPECIALES COMO HASTA AHORA. CON USTEDES, APRENDI QUE LA PATOLOGIA PUEDE SER TAN FACIL COMO ALGUNOS LO PREGONAN, PERO QUE ES LA BASE DE TODA LA MEDICINA, PASE RATOS EXCEPCIONALES CON USTEDES, ESPERO NOS PODAMOS SEGUIR FRECUENTANDO.

AGRADECIMIENTOS

A TODOS MIS MAESTROS, POR ENSEÑARME EL VALOR DEL APRENDIZAJE, Y POR LA PACIENCIA MOSTRADA CONMIGO A TRAVES DE ESTOS TRES AÑOS.

UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL A LOS DRES. GERARDO ARISTI URISTA, AVISSAÍ ALCÁNTARA VÁZQUEZ, MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA, MINERVA LAZOS OCHOA, VIRGILIA SOTO ABRAHAM Y MARIA ESTHER GUTIERREZ CEBALLOS, POR HACER QUE ESTOS TRES AÑOS EN MI GRAN INSTITUCION HAYAN SIDO INOLVIDABLES, Y POR COMPARTIR SU VALIOSO TIEMPO EN MI APRENDIZAJE, ADEMÁS DE PASAR RATOS MUY AGRADABLES.

A MI TUTORA DE TESIS, DRA. MERCEDES HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, QUE CONFIO EN MÍ PARA LA ELABORACION DE ESTE TRABAJO, SIN SU VALIOSA COLABORACION Y SU ENSEÑANZA, ESTA TESIS NO HUBIERA SIDO POSIBLE. LA CONSIDER UNA GRAN MAESTRA.

INDICE

I. Resumen	6
II. Antecedentes	7
III. Objetivos	18
IV. Justificación	19
V. Material y métodos	20
VI. Resultados	22
VII. Discusión	28
VIII. Conclusiones	32
IX. Referencias	33

I. RESUMEN

Todos los tipos histológicos de carcinoma renal (CCR) pueden presentar un componente sarcomatoide (CCRS). Hay pocos casos y series largas reportadas sobre esta patología. En México, no se ha llevado a cabo estudios para conocer la frecuencia de esta entidad. **MATERIAL Y METODOS.** Se revisaron los archivos de patología quirúrgica del Hospital General de México en un periodo de 7 años (2002-2009) en busca de casos de CCRS, para determinar su frecuencia, su presentación clínica, sus características macroscópicas, microscópicas y de inmunohistoquímica. Para ello se revisaron los reportes de patología, las laminillas H/E y se realizó inmunomarcación a los casos representativos. **RESULTADOS.** De 212 nefrectomías realizadas entre el 1° de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2008, se recabaron 7 casos (2.8%) con el diagnóstico de CCRS. De estos, 5 fueron hombres y 2 mujeres. El riñón más afectado fue el izquierdo. El promedio de tamaño del tumor fue de 9.5 cm. Los CCR que presentaron este patrón fueron: 6 casos de células claras y 1 caso cromóforo. El componente sarcomatoide que se asoció con mayor frecuencia fue el de rhabdomyosarcoma (3 casos), seguido del fibrosarcoma (1 caso) e histiocitoma fibroso maligno (HFM) (1 caso); en 2 casos no se pudo reconocer un patrón específico. El porcentaje de patrón sarcomatoide que se presentó en los CCR varió entre 20% y 100%. Las áreas reconocibles de CCR tuvieron grado nuclear de Fürhman de 3 en 6 casos, mientras que las áreas sarcomatoides fueron en su mayoría de grado intermedio de malignidad. En todos los tumores se encontró necrosis y angioinvasión, e invasión hiliar en 5 casos. La inmunohistoquímica mostró positividad para los siguientes marcadores epiteliales AE1/AE3 en los 7 casos (100%), CK8 en 4 casos (57.1%), y CD10 en 3 casos (42.8%); el único marcador mesenquimatoso positivo fue la vimentina en los 7 casos (100%). El WT-1 se expresó en el citoplasma de las células neoplásicas en 2 casos (28.5%) y el CD117 fue positivo en el citoplasma en 1 caso (14.2%). No hubo positividad para AAML, AAME y desmina. **CONCLUSIONES.** La frecuencia de estas neoplasias es muy baja (2.8%), es mas frecuente en hombres. Los patrones sarcomatoides más frecuentes son el rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma e HFM, y están asociados con necrosis, invasión hiliar y angioinvasión. Los marcadores que son útiles para identificar el origen epitelial de estas neoplasias son AE1/AE3, CK8, vimentina, CD10, WT-1 y CD117. Una buena opción a futuro sería evaluar la presentación de estas neoplasias con la supervivencia de los pacientes en la población mexicana

II. ANTECEDENTES

CARCINOMA DE CELULAS RENALES

El carcinoma de células renales (CCR) es un grupo de neoplasias malignas que se desarrollan del epitelio de los túbulos renales. Los carcinomas tienen características morfológicas distintivas y se desarrollan a partir de diferentes alteraciones genéticas.

Epidemiología.

El CCR es la tercera neoplasia más común del sistema urinario, precedido de las neoplasias de próstata y de vejiga.⁷; representa, en promedio, más del 90% de los tumores malignos del riñón que se encuentran en hombres y mujeres. Es la lesión sólida más frecuente en el riñón y comprende diferentes tipos, con características histopatológicas y genéticas específicas⁸. En cuanto a proporción en sexos, representa la 12ª. neoplasia más común en el sexo masculino, y la 17ª. más común en las mujeres. En hombres que habitan en países industrializados, ocupa el sexto lugar en cuanto a frecuencia, igualado con el linfoma no Hodgkin, mientras que en países en vías de desarrollo, se encuentra en el decimosexto lugar, igualado con el carcinoma nasofaríngeo; en tanto, en las mujeres representa el 12º y 17º lugar, respectivamente¹. La incidencia es baja en los continentes asiático y africano, no así en Latinoamérica, donde Uruguay, en 1995, reportó los índices más elevados a nivel mundial.² Se ha detectado un incremento general en ambos sexos en la incidencia de carcinoma renal en todas las regiones monitorizadas hasta mediados de los 80's ³. Esta tendencia fue paralela a la mortalidad, la cual posteriormente comenzó a descender en los países de alto riesgo⁴. La incidencia del CCR aumenta constantemente después de los 40 años, pero hay un descenso paulatino a partir de los 75 años en ambos sexos. La incidencia actual en cuanto a relación hombre:mujer es de 2-3:1, tanto en países de alto riesgo como en los de bajo riesgo⁵. La aparición de CCR en niños es rara, y tiene una apariencia y un comportamiento similar al que sucede en los adultos, aunque se ha observado una incidencia elevada de arquitectura papilar, mientras que el carcinoma renal de células claras, el carcinoma cromóforo y el carcinoma de los conductos colectores son más raros⁶.

En México de acuerdo con los datos nacionales reportados por el Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHPNM), el carcinoma de células renales (CCR) es una neoplasia que desde hace poco más de tres décadas se ha incrementado, por

razones desconocidas el RHPNM reportó en 2000 que el CCR ocupó el décimo tercer lugar entre las incidencias de todas las neoplasias, con 2.13%. Para el año 2002, este mismo registro reportó un total de 1664 casos (mujeres= 722; hombres= 938), con una tasa de incidencia de 1.5%. Estos porcentajes sólo aplican para el CCR del adulto, excluyéndose al tumor de Wilms⁴⁴.

Etiología.

Hay varios factores etiológicos relacionados con el CCR. Entre ellos se encuentran el tabaquismo, la hipertensión arterial y la obesidad.^{5, 8, 9, 10, 11}. El tabaquismo es un factor de riesgo definido, y la mayor causa de carcinoma renal, acontece en cerca del 39% de todos los casos en hombres. La exposición a compuestos derivados del arsénico, ya sea en procesos industriales o a través del consumo de agua incrementa el riesgo de carcinoma renal en un 30%. Otros agentes químicos han sido relacionados como posibles carcinógenos, sin embargo, esto no ha sido comprobado; estos son el cadmio, algunos solventes orgánicos, pesticidas y toxinas fúngicas⁵. Se ha observado que los estrógenos y el dietilestilbestrol inducen tumores en hamsters, sin embargo, esto no ha sido demostrado en humanos. Sin embargo, se ha propuesto que los estrógenos intervienen en el mecanismo que induce la aparición de carcinomas renales en gente que tiene sobrepeso y obesidad.

Muchos estudios epidemiológicos, prospectivos y retrospectivos, realizados en diferentes poblaciones, han establecido que el riesgo de CCR incrementa sostenidamente con el aumento del índice de masa corporal (IMC). La incidencia de CCR en personas obesas (IMC > 29 kg/m²) es el doble que en personas con peso normal, y hay un aumento del 50% en personas que presentan sobrepeso (IMC 25-28.9 kg/m²). Se estima además que en Europa, por lo menos un cuarto de los CCR en ambos sexos son atribuidos al exceso de peso. Otro factor de riesgo es la hipertensión arterial, la cual es independiente del tabaquismo y la obesidad, y la asociación con el uso de diuréticos es atribuible a la hipertensión⁵. Sin embargo, el papel de la obesidad y la hipertensión aún queda por aclararse.

La paridad es un factor que ha sido investigado en muchos estudios, pero los resultados son discordantes. La carcinogénesis mediada por estrógenos es una asociación real, sin embargo, solo se ha documentado en modelos animales. Por el contrario, podría ser un efecto de confusión el exceso de peso que presentan las mujeres que han tenido muchos niños⁵.

Algunas enfermedades o condiciones que pueden complicarse con carcinoma renal son las siguientes:

1. Enfermedad de Von Hippel-Lindau: el CCR se presenta en aproximadamente el 50% de los individuos que presentan esta enfermedad autosómica dominante, la cual también está caracterizada por la presencia de hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC) y de retina; quistes renales, hepáticos y pancreáticos, tumores de células claras en una variedad de sitios, y feocromocitomas. El gen característico de esta enfermedad es el gen VHL, que es un gen supresor de tumor, y se encuentra en el cromosoma 3p25.5. Los carcinomas renales que se presentan aquí tienen presentación múltiple, y se pueden asociar con quistes, algunos de los cuales pueden tener cambios atípicos.¹².
2. Enfermedad quística adquirida: Cerca del 50% de las personas que han sido sometidas por largo tiempo a diálisis peritoneal, desarrollan una forma adquirida de enfermedad renal poliquística, y que en pocos casos se complica con la aparición de adenomas y CCR. Estos tumores suelen ser pequeños, múltiples, bilaterales, y de un índice de proliferación mucho más bajo que los tumores convencionales. La hiperplasia papilar del epitelio de los quistes es una característica que se encuentra frecuentemente en estos casos, y se relaciona con el desarrollo de los tumores^{13, 14}.
3. Enfermedad poliquística renal del adulto, y nefroma multiquístico: Como en la entidad anteriormente comentada, los carcinomas se acompañan frecuentemente de focos de hiperplasia papilar¹⁵.
4. Esclerosis tuberosa: el tumor clásicamente relacionado con este síndrome neurológico es el angiomiolipoma, también se ha relacionado con el CCR, a veces en íntima relación con el primero¹⁶.
5. Neuroblastoma: varios casos han sido reportados de CCR que se desarrolla en niños que han tenido previamente neuroblastomas. En 1999, Medeiros y cols. publicaron un reporte de 4 supervivientes de neuroblastoma que tuvieron tumores renales histológicamente distintivos, y sugirió que constituían una entidad clinicopatológica distinta. Generalmente, las células de estos tumores presentan características oncocíticas, y arquitecturalmente son de tipo sólido y papilar¹⁷.
6. Leiomiomatosis cutánea familiar: se ha postulado que los individuos afectados por esta rara condición hereditaria tienen un riesgo elevado de desarrollar CCR, y estos frecuentemente presentan características papilares¹⁸.

7. Linfoma: se han reportado casos en donde coexisten CCR y linfomas, lo que sugiere una fuerte relación entre estos dos tumores^{19,20}.

Signos y síntomas.

Generalmente el CCR se presenta con una triada clásica: hematuria (59%), dolor de tipo lumbar ipsilateral al tumor (41%) o masa abdominal (45%). Sin embargo, la combinación de estas tres características solo ocurre en el 9% de los pacientes. Recientemente, Castellano Orozco y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en un grupo de 70 pacientes con CCR, en el Hospital Gea González, del Distrito Federal, y reportaron como síntomas principales hematuria macroscópica en 40 pacientes (57.1%), dolor de tipo lumbar ipsilateral en tres (4.2%) y masa abdominal palpable en tres (4.2%); en 47 pacientes (67%) solo se presentó un síntoma de inicio, en 19 (27.1%) se presentaron dos síntomas concomitantes, y solo cuatro (5.7%) presentaron la triada clásica ya mencionada²¹. Otras manifestaciones que se pueden presentar son pérdida de peso (28%), anemia (21%), fiebre (7%) y síntomas causados por depósitos metastáticos (10%)¹¹. Se encuentran síndromes paraneoplásicos en alrededor del 30% de los pacientes con CCR sintomáticos. Los más comunes son hipertensión, caquexia, pérdida de peso, pirexia, neuromiopatía, amiloidosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular, disfunción hepática, hipercalcemia, policitemia, hipertensión, ginecomastia y síndrome de Cushing^{8,11}.

Estudios de gabinete.

La mayoría de los tumores renales se diagnostican por una ecografía abdominal o una tomografía computada (TC) realizados por diferentes motivos. Otros estudios utilizados para el diagnóstico son la urografía excretora y la resonancia magnética (RM)²¹. El estándar de oro del diagnóstico es la TC, ya que evalúa el tumor primario, su extensión extrarrenal y proporciona información sobre la afectación venosa, crecimiento de adenopatías locorregionales, estado de las glándulas suprarrenales y del hígado, y del funcionamiento y morfología del riñón contralateral. Se precisa como mínimo la realización de una radiografía de tórax para evaluar la existencia de metástasis. La RM se puede reservar fundamentalmente para los pacientes con enfermedad localmente avanzada, sospecha de afectación venosa, insuficiencia renal o alergia al contraste intravenoso; también es una opción para evaluar la extensión por la vena cava del trombo tumoral, así como también son útiles la ecografía doppler y la ecografía transesofágica^{7,8}.

Clasificación.

La Clasificación actual de las neoplasias renales se basa en patrones histológicos definidos. La clasificación de los carcinomas renales que actualmente se maneja es una modificación de la que surgió por consenso en una reunión de expertos celebrada en la Universidad de Heidelberg (Alemania) en 1997, posteriormente refrendada por la Clínica Mayo, American Cancer Society, Union Internacionale Contre le Cancer (UICC), el American Joint Comité on Cancer (AJCC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2004.

En el riñón adulto pueden desarrollarse diversas neoplasias de diferente naturaleza: epitelial, mesenquimatoso, linfoide, neuroendocrino, etc. La inmensa mayoría de los tumores son de tipo epitelial, y de comportamiento maligno. En la tabla 1 se describe como divide la OMS los tumores epiteliales.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias de células renales.	
Benignas	
Adenoma papilar	
Oncocitoma	
Malignas	
Carcinoma de células claras	
Carcinoma de células claras multilocular	
Carcinoma papilar renal	
- Tipo 1	
- Tipo 2	
Carcinoma de células cromóforas	
Carcinoma de los túbulos colectores de Bellini	
Carcinoma medular renal	
Carcinoma de células renales asociado a la translocación Xp11	
Carcinoma asociado con neuroblastoma	
Carcinoma tubular mucinoso y de células fusiformes	
Carcinoma de células renales, inclasificable	

A continuación se menciona un breve resumen de los tipos más importantes.

TUMORES EPITELIALES BENIGNOS

Oncocitoma

Son tumores compuestos por células de amplio citoplasma eosinófilo. Suponen un 7-10% de todas las neoplasias renales. No se caracterizan por ninguna alteración genética²². Son tumores benignos como demuestran varios estudios clínicos. Los casos

previamente publicados de oncocitomas con metástasis se clasificarían hoy de CCR cromóforo o CCR convencional con abundante citoplasma eosinófilo. Macroscópicamente son tumores bien delimitados, no encapsulados, pardos o amarillo pálido. En un tercio de los casos aparece la tan citada cicatriz central pero carece de especificidad. Microscópicamente presentan una actividad mitótica muy escasa. La presencia de invasión de la vena renal, necrosis macroscópica o microscópica extensa, focos de CCR convencional o diferenciación sarcomatoide impiden el diagnóstico de oncocitoma^{5, 11, 22}.

Adenoma papilar

No existe ningún criterio fiable radiológico, macroscópico, histológico, histoquímica, inmunológico, citogenética ni ultraestructural que permita diferenciar con certeza el adenoma del carcinoma renal. Se han establecido unos criterios estrictos para su diagnóstico en los últimos consensos científicos. Entre otros limita su tamaño a 5 mm., por lo que la mayor parte son hallazgos de autopsia o de piezas de nefrectomía por CCR u oncocitoma²².

TUMORES EPITELIALES MALIGNOS (CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES)

El carcinoma de células renales (CCR) incluye un grupo heterogéneo de tumores con patrones histológicos y genéticos distintos.

CCR convencional (células claras)

Son los tumores renales más frecuentes, suponiendo aproximadamente el 60-62% de los mismos. Son carcinomas compuestos por células claras y granulares. La actual clasificación los denomina carcinoma convencional, ya que pueden tener pocas o ninguna célula de citoplasma claro. La mayoría son casos esporádicos, unifocales y unilaterales. La multifocalidad y bilateralidad se asocia con frecuencia a casos familiares y al síndrome de Von Hippel-Lindau. En el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica los CCR convencionales suelen ser masas nodulares que aparecen en cualquier punto de corteza renal, con frecuencia se extienden más allá del contorno normal del riñón. La mayoría de los tumores no están encapsulados, aunque pueden tener una pseudocápsula fibrosa que rodea total o parcialmente al tumor. Genéticamente los CCR de células claras se caracterizan por la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 3p13^{5, 11, 22}.

CCR papilar

Son tumores formados característicamente por papilas que están compuestas por un eje conjuntivo vascular rodeado de células tumorales. Suponen del 7-14% de los CCR. Los estudios citogenéticos y moleculares los separan del resto de tumores epiteliales renales, con patrones de ganancia cromosómica, sobre todo trisomías. El pronóstico de estos tumores es más favorable que el de CCR convencional, tanto en relación a la proporción de casos que se presentan en estadios más precoces como por su menor potencial de malignidad con supervivencias más prolongadas independientemente del estadio del tumor. La mayor parte son unilaterales, aunque también se ha descrito multifocalidad. El aspecto macroscópico es variable. Los tumores con abundantes macrófagos espumosos son más amarillentos, mientras que los que tienen más hemorragia son más oscuros. El tamaño es variable y solo contienen pseudocápsula en 1/3 de los casos^{5, 11, 22}. La diferenciación sarcomatoide en este tumor se ha visto en aproximadamente 5%⁵.

CCR cromóforo

Representa del 6 al 11 % de los CCR. Genéticamente se caracteriza por pérdida de múltiples cromosomas. A igual estadio clínico el pronóstico es mejor en el CCR cromóforo que en el CCR convencional. Se cree que estos tumores derivarían de las células intercalares de la corteza renal, de manera semejante al oncocitoma, con el que algunos autores piensan que se encuentran relacionados. Macroscópicamente son tumores lobulados, no encapsulados, de coloración homogénea marrón claro. Son los tumores epiteliales renales de mayor tamaño. Histológicamente pueden tener dos patrones de crecimiento, el clásico y el eosinofílico^{5, 11, 22}.

Carcinoma de los ductos colectores (carcinoma de los ductos de Bellini)

Son tumores que se cree derivan de los ductos colectores de la médula renal. Son tumores poco frecuentes, representan menos del 1% de los carcinomas renales. La mayoría son tumores muy agresivos con metástasis al diagnóstico en más del 50% de los casos. Macroscópicamente cuando los tumores son pequeños se localizan en la zona medular. Tienen un borde infiltrante y se extienden tanto a la corteza como al hilio renal. Son tumores blanco grisáceos, sólidos, de consistencia firme, con áreas de necrosis y de hemorragia^{5, 11}.

Carcinoma medular

Fueron descritos en jóvenes descendientes de familias de afro-americanos, la mayoría enfermos o portadores de anemia de células falciformes. Se cree que derivan de las porciones más distales de los ductos colectores. Para muchos autores es una variante particularmente agresiva de carcinoma de ductos colectores. En el estudio citogenético aparece monosomía del cromosoma 11, en el que se localiza el gen de la hemoglobina. Microscópicamente tienen un patrón reticular o de tipo “saco vitelino”, con frecuente infiltración por neutrófilos, estroma desmoplásico y células de aspecto rabdoide.

Carcinoma de células renales asociado con la translocación Xp11.2

Se presenta más frecuentemente en niños y adultos jóvenes; está caracterizado por un patrón papilar y/o en nidos, conformado por células con citoplasma claro o eosinofílico; son frecuentes los cuerpos de Psammoma, dentro de los cuales se pueden observar glóbulos hialinos. Se relaciona con diversas translocaciones, todas afectan al cromosoma Xp11.2, sin embargo, la más frecuente es la t(X:17)(p11.2;q25), la cual resulta en la fusión de los genes *ASPL* y *TFE3*. Así también, el gen *TFE3* se ha visto que se puede fusionar con los genes *PRCC* y *PSF*, ubicados en el cromosoma 1. Se conoce poco acerca de esta neoplasia, sin embargo, los pocos casos reportados mencionan un curso indolente^{5, 22}.

Carcinoma de células renales asociado con neuroblastoma

Se han reportado en niños supervivientes a padecer previamente neuroblastoma. Se ha mencionado que la terapia para neuroblastoma juega un rol importante en el desarrollo de CCR, sin embargo, también se han reportado deleciones e imbalances alélicos en el cromosoma 20q13. La edad de presentación es menos de dos años posterior a la aparición del neuroblastoma. Histológicamente pueden presentar patrones sólidos o papilares, y citológicamente las células son claras o con abundante citoplasma eosinofílico. El pronóstico se correlaciona con el estadio del tumor y con el grado nuclear, similar a los otros tipos de CCR⁵.

Carcinoma de células renales tubular mucinoso y de células fusiformes

Esta es una neoplasia de bajo grado de malignidad, que se presenta más frecuentemente en mujeres, y su curso clínico es asintomático. Macroscópicamente son bien circunscritos, y de color gris claro. Histológicamente está compuesto por túbulos empaquetados, pequeños y alongados, separados por un estroma mucinoso; en algunas

áreas donde los túbulos son paralelos, las células tienen un patrón fusiforme que se puede confundir con leiomioma o sarcoma. Ocasionalmente se puede observar necrosis, depósito de material espumoso, o inflamación crónica. Utilizando hibridación in situ y FISH, se observan pérdidas en los cromosomas 1, 4, 6 8, 13 y 14, así como ganancia en los cromosomas 7, 11, 16 y 17. La frecuencia de metástasis es muy baja, y el pronóstico es muy bueno^{5, 22}.

Carcinoma de células renales inclasificados

Son tumores renales (6-7%) que no se pueden clasificar claramente en ninguna de las categorías antes expuestas, bien por la mezcla de componentes o por que su patrón no es reconocible.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES CON DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE

El carcinoma renal con patrón sarcomatoide (CCRS) fue descrito por primera vez por Farrow y cols., como un tumor que exhibe atipia citológica marcada y contiene células fusiformes malignas o pleomórficas grandes, que recuerdan un sarcoma²⁵. También son conocidos como carcinoma de células fusiformes, carcinoma anaplásico o carcinosarcoma, constituyen cerca del 1% de los tumores renales en adultos^{11, 23}, aunque en otras series, como la reportada por de Peralta Venturina y cols., constituye el 8 al 10% de todos los carcinomas²⁴.

En todas las series revisadas, el CCR que más frecuentemente presenta patrón sarcomatoide es el carcinoma cromóforo en comparación con el carcinoma de células claras^{24, 26}; sin embargo, otras publicaciones reportan mayor frecuencia con el carcinoma de células claras, y esto lo atañen al mayor frecuencia de este subtipo de tumor²⁷. La edad de presentación es alrededor de los 60 años, aunque esta puede variar; se reporta un ligero predominio en el sexo masculino^{24, 26, 27}. No hay predilección por afección de un riñón en especial. Casi siempre originan síntomas, entre ellos los más frecuentes son dolor en región lumbar y hematuria. Los estudios de gabinete que más se utilizan para su diagnóstico son los mismos que se emplean para la detección del resto de los carcinomas.

Histológicamente, la mayoría están constituidos por células fusiformes y/o células gigantes pleomórficas, y en apariencia pueden simular histiocitoma fibroso maligno

(HFM) o fibrosarcoma, pero también se han reportado la presencia de componentes heterólogos, como rhabdomyosarcoma, condrosarcoma o angiosarcoma, los cuales son mucho más raros^{11, 22, 24, 25, 26, 27}. El componente sarcomatoide también se puede diferenciar hacia cartílago y hueso, y puede contener células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto¹¹. El tumor debe ser muestreado minuciosamente para encontrar áreas donde se pueda reconocer carcinoma. A la inversa, el carcinoma puede tener áreas pequeñas y focales de componente sarcomatoide. Esto es importante, ya que la ausencia de componente epitelial, o el predominio de componente sarcomatoide hacen difícil el diagnóstico, para lo cual se requerirán estudios de inmunohistoquímica, y microscopía electrónica²⁸.

Por inmunohistoquímica, la gran mayoría de los CCRS son positivos a queratinas, entre ellas, la más frecuente es la AE1/E3, tanto en el componente epitelial, como en el mesenquimatoso; de los marcadores mesenquimatosos, la vimentina y la actina de músculo liso son los marcadores que se utilizan con mayor frecuencia^{11, 22}. En un estudio realizado por DeLong y cols. reportaron que de 18 casos estudiados, la AE1/E3 fue positiva en 17 casos (94%), CAM 5.2 en 7 casos (39%), y el antígeno de membrana epitelial (EMA) en 9 casos (50%), todos ellos tanto en el componente epitelial como en el componente mesenquimatoso; mientras que la vimentina marcó en 10 casos (56%) y la actina en 6 casos (33%). El componente fusocelular marcó para Leu-M1 en 4 casos (22%) y para proteína S100 en un caso (6%); no hubo positividad para desmina, todos ellos en el componente mesenquimatoso²⁹. En un estudio realizado por Lil y cols., se reportó también positividad del CD117 (c-kit) de forma granular en el citoplasma²⁸.

Por microscopía electrónica, las células neoplásicas de patrón sarcomatoide pueden presentar glucógeno citoplasmático y lípidos, así como uniones simétricas entre las mismas, lo cual nos habla de un origen epitelial²⁸.

Cabe mencionar que los CCR, además de el subtipo histológico, también el grado nuclear tiene que ver con el pronóstico, ya que entre mayor sea éste, el pronóstico es peor^{11, 22}. En algunos trabajos, sobre todo antes de la nueva clasificación de la OMS en el 2004, se acostumbraba gradificar el patrón sarcomatoide que presentaban los carcinomas de acuerdo al Fürhman^{21, 23, 26}; sin embargo, algunos autores prefieren hacer la gradificación por separado, dando el grado nuclear de Fürhman al componente de carcinoma, y dando el grado de malignidad en base a la celularidad, atipia nuclear e índice mitótico, como se realiza en los sarcomas²⁷. En este tipo de neoplasias, el porcentaje del componente mesenquimatoso, y su grado de malignidad tienen mayor peso, y son de peor pronóstico,

aún si están asociados con un subtipo histológico de carcinoma de grado nuclear bajo o intermedio. Los sitios donde se han reportado en mayor frecuencia metástasis son en hígado, hueso y pulmón, siendo este último el lugar mas frecuente de recidiva a nivel locorregional^{11, 22, 30}.

Se ha observado que el pronóstico de los pacientes que presentan CCRS es peor que el de los que presentan CCR de cualquier tipo, sin importar el grado nuclear (Führman) que éstos presenten. Además, entre mayor sea el porcentaje de patrón sarcomatoide tenga el tumor, el pronóstico y la supervivencia son más bajos^{24, 27}. Hay que agregar, que si a esto se le añade la invasión angiolinfática y el estadio del TNM, la supervivencia disminuye en un porcentaje considerable, con una supervivencia a dos años²⁴. Es importante mencionar que este tipo de neoplasias presenta en mayor cantidad necrosis de tipo coagulativa en comparación con los CCR, de cualquiera de los subtipos que presenta.²⁷

III. OBJETIVO

Objetivos generales.

- Conocer la incidencia del patrón sarcomatoide en el carcinoma de células renales (CCR), y su frecuencia en los subtipos histológicos del mismo.
- Describir los tipos de patrón sarcomatoide que se presentan en los CCR.
- Describir la expresión de marcadores de inmunohistoquímica que se pueden presentar.

Objetivos específicos.

- Establecer la relación del grado nuclear de Fürhman con el grado histológico del patrón sarcomatoide del CCR.
- Conocer si la inmunomarcación en el patrón sarcomatoide de los CCR es específico, dependiendo de su diferenciación.

IV. JUSTIFICACION

Los CCRS son neoplasias raras, llamadas a veces carcinosarcoma, carcinoma de células fusiformes o carcinoma anaplásico. Más que un tipo específico de tumor, constituye una diferenciación del componente epitelial maligno, en un componente mesenquimatoso maligno que puede imitar a verdaderos sarcomas, y que en ocasiones, si el porcentaje de diferenciación es muy alto, puede generar un diagnóstico erróneo. Sin embargo, a pesar de derivar del mismo tumor *per se*, el pronóstico es sombrío para los pacientes que lo presentan, sin importar el grado nuclear de Fürhman que tenga la neoplasia. La literatura acerca de estas neoplasias es escasa, y en nuestro país no se ha reportado una serie de casos al respecto. El objetivo de este estudio es reportar la incidencia del CCRS en el Hospital General de México, conocer los patrones de diferenciación que puedan presentar, conocer su expresión inmunohistoquímica, y comparar estos datos con lo que se reporta en la literatura conocida y revisada.

V. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el cual se revisaron 158,127 reportes de patología del archivo del Departamento de Patología Quirúrgica del Hospital General de México en el periodo de tiempo comprendido del 1° de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2007; en ese periodo se realizaron 212 nefrectomías con diagnóstico histopatológico de CCR, y de estos, se identificaron 7 casos diagnosticados como carcinoma de células renales con patrón sarcomatoide, o CCRS. De cada caso, se obtuvieron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, se evaluó microscópicamente la totalidad del material, y se verificaba que presentaran áreas reconocibles de carcinoma de células renales, y un componente sarcomatoide indistinto.

Las características histológicas de los componentes de carcinoma y de las áreas sarcomatoides fueron evaluados por separado. Para el componente de carcinoma, se evaluaron el subtipo histológico de acuerdo con la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud, publicada en el 2004, y el grado nuclear de Fürhman; para el componente sarcomatoide, las siguientes características histológicas fueron evaluadas: porcentaje del patrón sarcomatoide, patrón o patrones predominantes morfológicos (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, indiferenciado); grado de malignidad basado en la celularidad, atipia nuclear y mitosis (bajo, intermedio y alto grado), y patrón de crecimiento (focal, mezcla de elementos epiteliales y mesenquimatosos, o separación distintiva de los elementos mencionados). Otras características, como la extensión de la necrosis (grados 0-3; 1+, <20% necrosis; 2+, 20-50% necrosis; y 3+, >50% necrosis) y la presencia o ausencia de invasión angiolímfática, también fueron revisados.

De los siete casos revisados, se seleccionó un bloque de parafina por cada caso que presentara el área de diferenciación sarcomatoide, para realización de estudio de inmunoperoxidasa. Los marcadores realizados se mencionan en la tabla 2, así como la dilución y la marca de los mismos. La positividad de los marcadores se interpretó de la siguiente forma: negativo (-), focal (+), multifocal (++) y difuso (+++). Así mismo, se pidieron controles de las inmunoperoxidasas para evaluar la correcta marcación de las reacciones.

Tabla 2. Anticuerpos utilizados en el estudio		
Anticuerpo	Fabricante	Dilución
CK8	DAKO	1:50
AE1/AE3	DAKO	1:50
Vimentina	DAKO	1:50
AAME	DAKO	1:400
AAML	DAKO	1:200
Desmina	DAKO	1:200
WT-1	DAKO	1:50
CD10	DBS	1:20
CD117	DAKO	1:400
AAML, actina de músculo liso; AAME, actina de músculo específico		

VI. RESULTADOS

Los 7 casos diagnosticados como CCRS, identificados en el periodo comprendido del 1° de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2008 corresponden a una incidencia acumulada de 2.8 %. El total de datos obtenidos se observa en la tabla 3.

1.- Hallazgos clínicos y macroscópicos.

La edad de los pacientes osciló entre 41 y 68 años (media, 50 años). La presentación fue mayor en hombres que en mujeres (relación 3:1). El tamaño del tumor osciló entre 8 y 18 cm. (media, 9.5 cm.). El tumor afectó ligeramente más al riñón izquierdo que al derecho (4 casos vs. 3 casos). Las áreas sarcomatoides fueron frecuentemente descritas como un tumor de gran tamaño con una superficie de corte homogénea y de color gris que alterna con áreas reblandecidas y fibrosas (Figuras 1).

2.- Hallazgos histológicos

2.1.- *Componente de carcinoma.*

De los 7 casos revisados, seis fueron diagnosticados como CCR de células claras, y uno como CCR cromóforo. Todos los casos revisados presentaron grado nuclear de Fürhman de 3, lo que corresponde a un 100% de los casos.

2.2.- *Componente sarcomatoide.*

En 4 casos, el componente mesenquimatoso predominante fue de rhabdomiosarcoma, caracterizado por células pleomórficas de tamaño pequeño a intermedio, con núcleo grande excéntrico, citoplasma eosinófilo, y que en ocasiones presentaron estriaciones citoplasmáticas (Figura 2A, 2B). Un caso presentó patrón de fibrosarcoma, caracterizado por apariencia histológica de células fusiformes pleomórficas, que en algunas áreas formaban haces entrelazados (Figura 2C, 2D). Un caso presentó patrón de histiocitoma fibroso maligno (HFM), caracterizado por células pleomórficas de tamaño mediano a grande, con núcleos pleomórficos hipercromáticos y moderada cantidad de citoplasma, con presencia de células gigantes multinucleadas (Figura 2E, 2F). Finalmente, dos casos presentaron patrón indiferenciado. El estroma fue escaso y compuesto en su

mayoría por grupos de colágeno y ocasionalmente células inflamatorias. Algunas áreas presentaron áreas con abundante estroma esclerótico e hipocelular.

El porcentaje de componente sarcomatoide osciló entre el 20% y el 100% (mediana, 40%; media 51%). Dos casos presentaron grado histológico intermedio y cinco casos presentaron grado histológico alto. El componente sarcomatoide estuvo íntimamente entremezclado con el componente epitelial en 2 casos, y se observó una clara demarcación entre los dos elementos en 5 casos.

2.3.- Otros hallazgos microscópicos.

Varios grados de necrosis se observaron microscópicamente en los componentes epiteliales y mesenquimatosos en todos los casos: 1+ en un caso (14.2%), 2+ en cuatro casos (57.3%), y 3+ en dos casos (28.5%). En 5 casos se identificó invasión angiolinfática de los dos componentes, lo que corresponde a un 71.42% de los casos.

2.4.- Inmunohistoquímica.

Los resultados de la inmunomarcación se resumen en la tabla 3. De los marcadores epiteliales, las citoqueratinas AE1/AE3 mostraron positividad citoplasmática en los 7 casos de CCRS (100%), en 5 de estos, la positividad fue difusa e intensa, y en dos fue focal e intensa (Figura 3A); la CK8 fue positiva en 4 casos (57.1%), dos de ellos presentaron positividad multifocal y débil, un caso marcó de forma difusa y débil, y el otro marcó focal y débil (Figura 3B). La vimentina fue el único marcador mesenquimatoso que marcó en todos los casos (100%) de forma difusa e intensa en el citoplasma de las células sarcomatoides (Figura 3C). La desmina, AAME y AAML fueron negativas. El WT-1 fue positivo en dos casos (28.5%), ambos con marcación focal y moderada (Figura 3D). El CD10, una glucoproteína expresada en el borde en cepillo en las células epiteliales tubulares renales, fue positivo en la membrana citoplasmática en 3 casos (42.8%), dos con marcación multifocal e intensa, y uno con marcación difusa e intensa (Figura 3E). Por último, el CD117 (c-kit) fue positivo en el citoplasma de las células neoplásicas en un caso (14.2%) de forma focal y débil (Figura 3F).

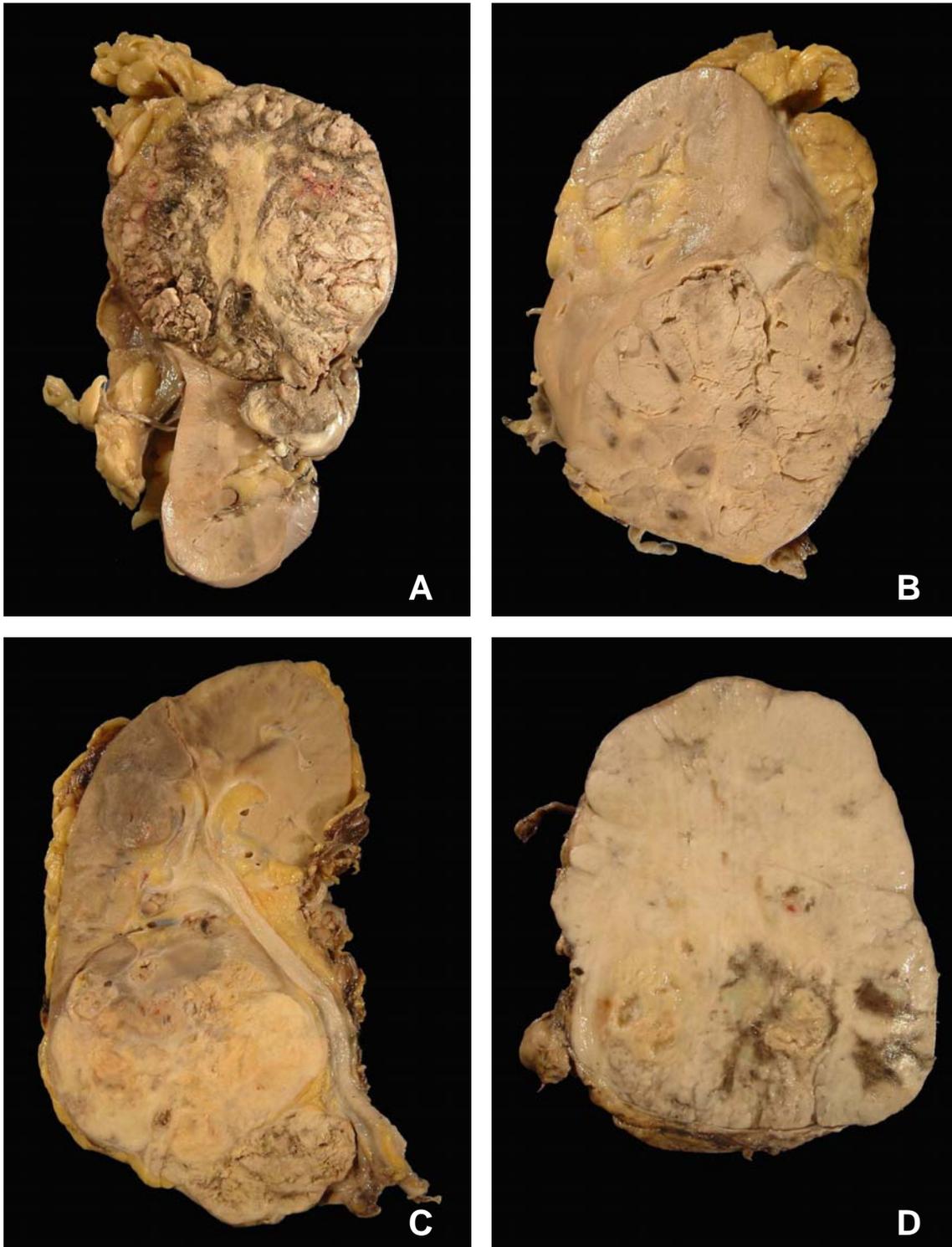


Figura 1. Diferentes presentaciones del carcinoma renal sarcomatoide. **A)** El tumor abarca el polo superior del riñón, con bordes empujantes, y superficie de corte con múltiples áreas de necrosis, color café grisáceo. **B)** El tumor afecta el polo inferior del riñón, con bordes mal delimitados, de aspecto expansivo e infiltrante, y de color gris claro. **C)** En esta imagen el tumor es más pequeño que en otros tres casos, con superficie de corte que recuerda a un CCR de células claras, con bordes bien delimitados, expansivos, y con superficie multinodular con áreas blanco amarillo y áreas de necrosis. **D)** El tumor ocupa más del 70% de la superficie del riñón, con bordes infiltrantes, y áreas de aspecto necrótico color gris claro.

Tabla 3. Casos de carcinoma renal sarcomatoide

	Edad (años) / Sexo	Tamaño del tumor (cm)	Lado afectado	Tipo de carcinoma	GNF carcinoma	Sarcoma (%)	Grado del sarcoma	Tipo del sarcoma	Necrosis	Invasión hilar / angioinvasión
1	50 / F	18	Izquierdo	Cromóforo	3	40%	intermedio	FS	2+	si
2	46 / M	16	Derecho	Convencional	3	90%	intermedio	Inclasificable	2+	si
3	41 / M	9	Izquierdo	Convencional	3	20%	alto	RB	3+	no
4	67 / M	10	Derecho	Convencional	3	30%	alto	HFM	2+	si
5	55 / F	9.5	Izquierdo	Convencional	3	10%	alto	RB	3+	si
6	68 / M	9.1	Izquierdo	Convencional	no hay	100%	alto	RB	1+	si
7	50 / M	8	Derecho	Convencional	3	70%	alto	Inclasificable	2+	no

GNF: grado nuclear de Fürhman; FS, fibrosarcoma; RB, rabiomiosarcoma; HFM, histiocitoma fibroso maligno

Tabla 4. Resultados de inmunohistoquímica de los casos de CCRS

	CK8	AE1/E3	VIM	AAME	AAML	DES	WT-1	CD10	CD117
1	-	+	+++	-	-	-	-	++	-
2	-	+	+++	-	-	-	-	-	-
3	+	+++	+++	-	-	-	-	-	-
4	++	+++	+++	-	-	-	++	+++	+
5	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-
6	+++	+++	+++	-	-	-	++	++	-
7	++	+++	+++	-	-	-	-	-	-

VIM, vimentina; AAME, actina de músculo liso; AAML, actina de músculo específico; DES, desmina

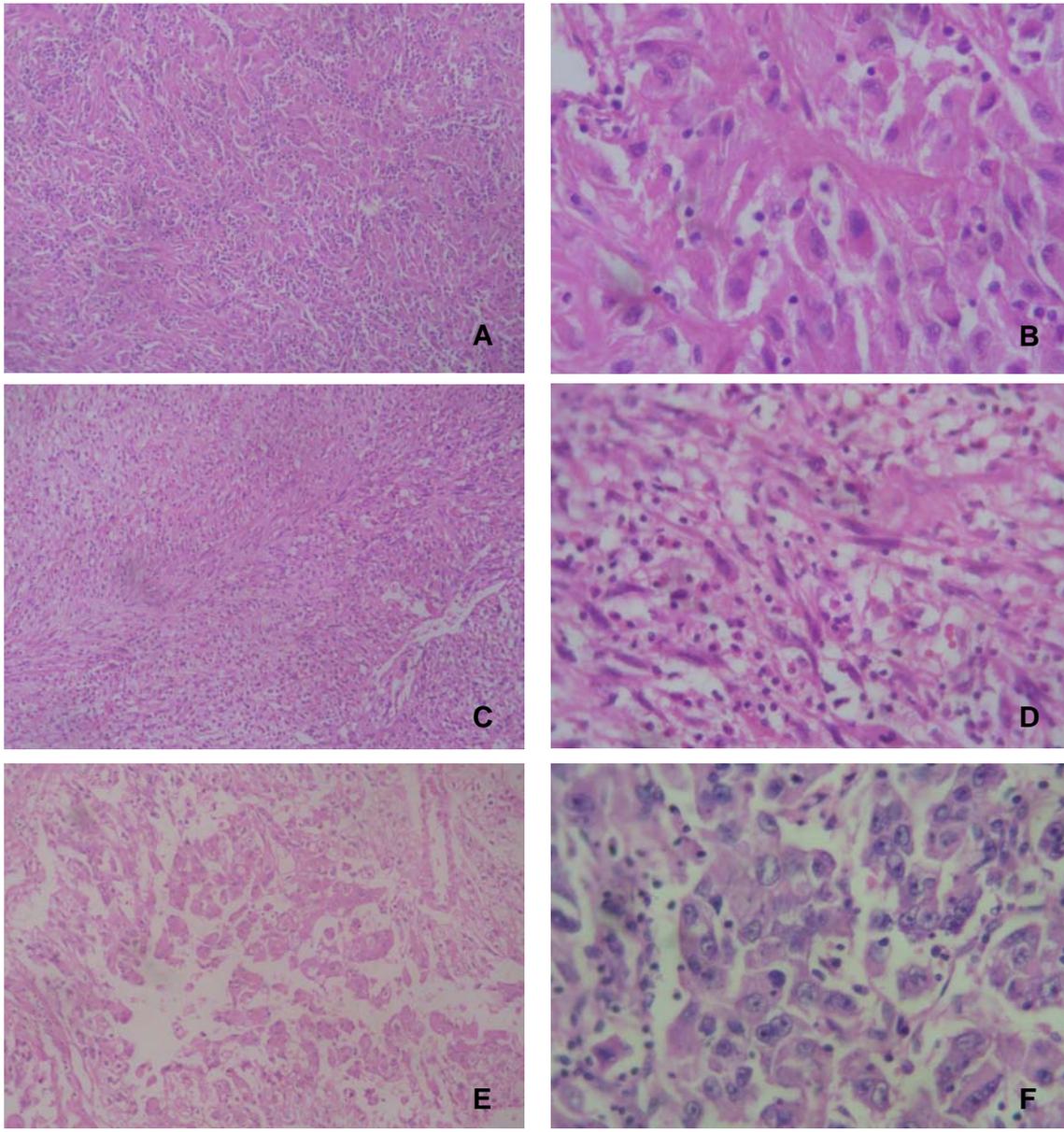


Figura 2. Áreas de diferenciación sarcomatoide en los carcinomas de células renales. **A, B)** Patrón de rhabdomiosarcoma. **C, D)** Patrón de fibrosarcoma. **E, F)** Patrón de histiocitoma fibroso maligno.

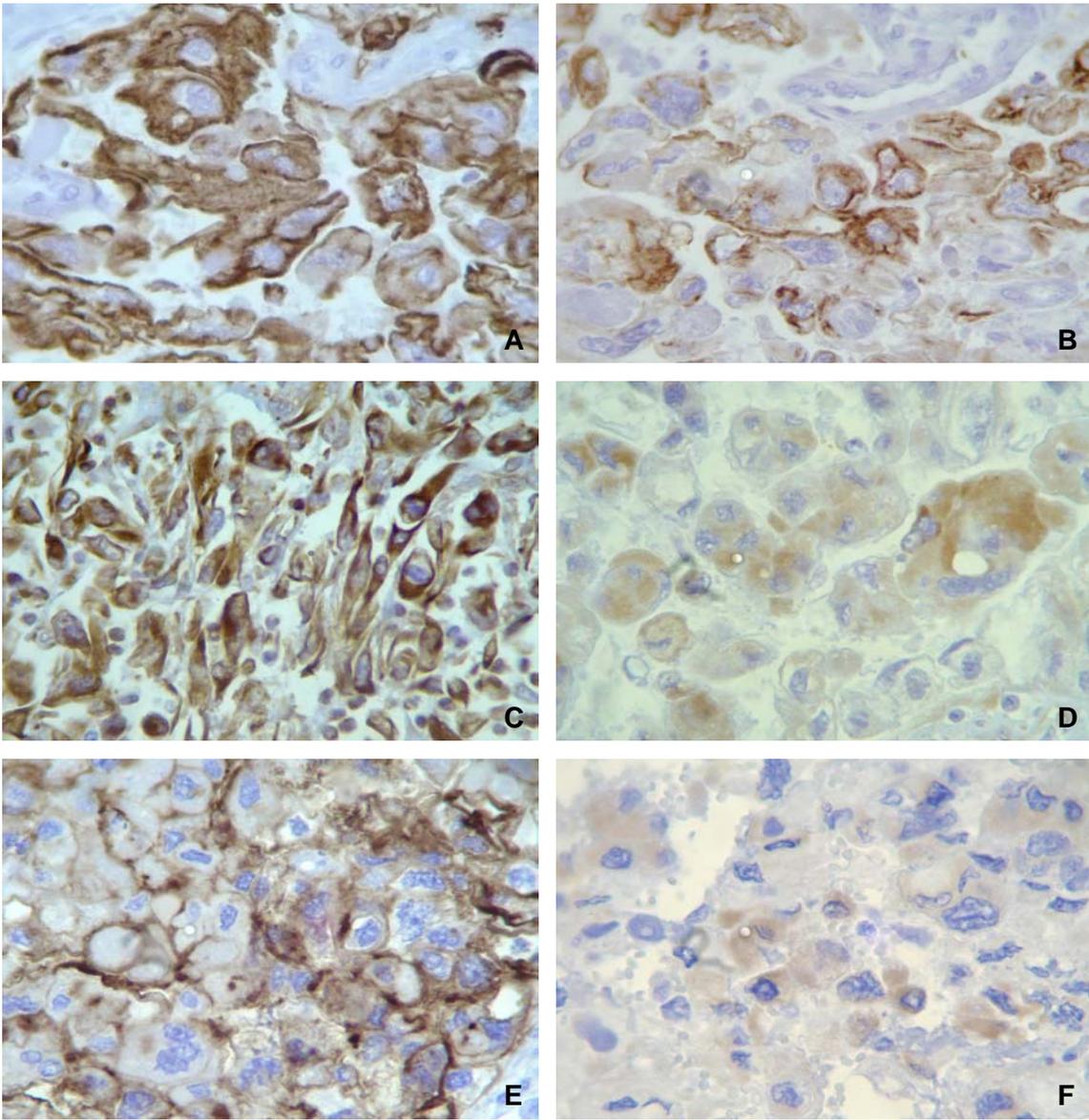


Figura 3. Fotomicrografías de la positividad de las reacciones de inmunohistoquímica en los CCRS. **A)** AE1/AE3. **B)** CK8. **C)** Vimentina. **D)** WT-1. **E)** CD10. **F)** CD117. (Aumento original X 400).

VII. DISCUSIÓN.

El CCRS es una neoplasia poco común, del cual hay pocos reportes en la literatura, y la gran mayoría han sido reportes de casos aislados, aunque se han realizado algunas series con un número considerable de casos, en el cual se han descrito diferentes tipos de diferenciación, entre los más comunes se menciona el patrón parecido a fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, y rhabdomyosarcoma; otros casos se han reportado con diferenciación de osteosarcoma y condrosarcoma, y por último, existen los no clasificables, en los cuales no es posible reconocer un patrón específico de tumor.

Anteriormente, el CCRS fue considerado como una entidad histológica; sin embargo, hay varios estudios donde se demuestra la diferenciación sarcomatoide de un grupo heterogéneo de neoplasias epiteliales renales malignas^{23, 25}. Ahora se reconoce que la histología “sarcomatoide” representa una transformación de una neoplasia maligna de alto grado, y se ha reconocido en varios de los subtipos histológicos^{21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32}. Nuestra serie recaba los casos de CCRS que se diagnosticaron en un periodo de tiempo de 7 años, y compara varias características con algunos datos encontrados en la literatura.

De los casos recabados del Departamento de Patología Quirúrgica de nuestra institución, la incidencia acumulada de la diferenciación sarcomatoide en el CCR fue del 2.8%. Además se observa que la mayoría de los casos corresponden a CCR de células claras, con 6 de 7 casos (85.7%), mientras que solo uno fue un CCR cromóforo (14.3%). Esto puede deberse a que la gran mayoría de los CCR que se diagnostican son de células claras, y por lo tanto, es más frecuente encontrar este tipo de diferenciación. En la literatura revisada, se menciona que el subtipo histológico del carcinoma no es relevante para el pronóstico, ya que tiene mayor relevancia para el mismo el que se presente diferenciación sarcomatoide.

En nuestro estudio, encontramos que la mayoría de los pacientes presentan una edad de presentación similar a la del CCR convencional, la edad (media, 50 años) y el tamaño tumoral (media, 9.5 cm.) son similares a lo previamente reportado en la literatura.^{21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32}. Esto conlleva a que presentan las mismas características clínicas que en los tumores epiteliales renales convencionales, inclusive, clínicamente pueden presentar los mismos signos y síntomas clínicos, lo cual no fue revisado en este estudio. Otro dato que es inespecífico es el lado afectado, en nuestro

estudio fue mas frecuente el lado izquierdo (4 vs. 3), aunque esto no tiene mayor significancia, inclusive, en la literatura, no hacen mayor énfasis en este dato.

El grado nuclear de Fürhman ha sido establecido como un importante factor pronóstico en el CCR, particularmente en tumores en estadio I. En nuestra serie, casi todos los casos (6 de 7) presentaron grado nuclear de 3, mientras que uno no se gradificó, ya que en su totalidad presentaba diferenciación sarcomatoide. Es interesante mencionar que ningún caso presentó grado nuclear de 4, y con esto, se observa que no hay relación entre el grado nuclear y el grado del patrón sarcomatoide. En este tipo de tumores, el grado nuclear del componente carcinomatoso no es significativo en el pronóstico, inclusive, en un estudio realizado por Ro y cols, todos los casos que se revisaron presentaron grado nuclear bajo (1 y 2) en el componente epitelial³².

En nuestra serie, el promedio del porcentaje de diferenciación sarcomatoide fue de 51%; cabe mencionar que un caso presentó patrón sarcomatoide en 100%. Es interesante mencionar que no existe relación entre el tamaño del tumor y el porcentaje de diferenciación, ya que, en el caso del tumor que midió menos, el porcentaje de diferenciación sarcomatoide fue considerable (8 cm., 70%), mientras que en el tumor de mayor tamaño, no fue tan considerable el porcentaje de diferenciación (18 cm., 40%). No existen datos en la literatura que concuerden con lo reportado en este apartado.

En cuanto a las características de los elementos sarcomatoides, hubo tres casos donde se reconoció un patrón que recordaba al rbdomiosarcoma, uno con patrón de fibrosarcoma, uno con patrón de HFM, y dos en los que no se pudo establecer un patrón específico. En la literatura se han reportado estos y otros patrones más, inclusive se han reportado elementos sarcomatoides heterólogos, como condrosarcoma y osteosarcoma, aunque son menos comunes^{24, 25, 27, 28, 30, 31}. No se ha establecido bien si el tipo de diferenciación se relaciona con el pronóstico y la supervivencia, y no fue objetivo de estudio en el presente trabajo.

El grado de necrosis también fue variable, en la mayoría de los casos correspondió a 2+ (4 casos), y no se relacionaron con el tamaño ni con el tipo de diferenciación sarcomatoide. Una cosa que vale la pena recalcar es que los tumores con mayores áreas de necrosis se relacionaron con diferenciación de rbdomiosarcoma, y el porcentaje de patrón sarcomatoide fueron los más bajos de los siete casos revisados.

Finalmente, se observó invasión al hilio renal y angioinvasión en 5 de 7 casos (75.4%), esto concuerda con los datos recabados en la literatura, ya que como se ha

mencionado, estos tumores tienden a ser más agresivos, y a presentar invasión linfática y vascular^{21, 24, 27, 28, 29}.

El CCR ha sido estudiado extensamente con varios marcadores celulares, más frecuente en referencia a su histogénesis³⁴. Casos de CCRS también han sido estudiados, solos³⁵ o en comparación con CCR clásicos³⁶. Frecuentemente esta información ha sido utilizada en el debate de si la porción sarcomatoide de este tumor, y los carcinomas sarcomatoides con componentes homólogos o heterólogos de varios sitios, como en el tracto aerodigestivo, estómago, mama y útero, representan metaplasia mesenquimal de las células neoplásicas, o verdaderos carcinosarcomas.

En este estudio, el inmunofenotipo de los CCRS mostró expresión persistente y variable de los marcadores epiteliales y mesenquimatosos. Se observó positividad en 100% de los casos con AE1/AE3 en todos los casos estudiados. Estos resultados, junto con la presencia variable de otros marcadores epiteliales, sustentan la teoría metaplásica del origen del componente sarcomatoide del CCRS. Esto concuerda con lo revisado en la literatura, donde se reporta positividad para AE1/AE3 en un 94%²⁴.

Los anticuerpos anti-citoqueratina monoclonales han sido previamente utilizados para identificar la derivación epitelial de las neoplasias renales, aunque la presencia de la positividad de citoqueratinas se han demostrado en tumores no epiteliales. La CK 8 fue positiva en 4 casos, con expresión variable, tanto en intensidad, como en superficie del tejido. La CK 8, una citoqueratina de bajo peso molecular, se ha encontrado sobre todo en células epiteliales de los anexos cutáneos, y también se ha identificado en las células epiteliales de los túbulos renales, lo que apoya también el origen epitelial de esta neoplasia.

Como ya se había mencionado, el CD10 es una glucoproteína que se ha identificado en el borde en cepillo de las células epiteliales tubulares renales, por lo que el origen epitelial puede ser apoyado fuertemente por la marcación de este anticuerpo. En este estudio hubo positividad en 3 casos de CD10. Este marcador ha sido reportado en 94% de los CCR de células claras, y en 100% de los CCR papilares^{28, 37}.

De los marcadores mesenquimatosos estudiados, la vimentina fue positiva en todos los casos, con lo que se muestra como el marcador mesenquimatoso más confiable. Sin embargo, hay que recordar que este anticuerpo también es positivo en algunos subtipos de CCR, en especial el de células claras^{11, 22}. Otros estudios han reportado también positividad para este marcador en células epiteliales, y en CCR convencionales^{39, 40}.

El gen supresor del tumor de Wilms codifica para un factor de transcripción *zinc-finger* (WT-1), y está asociado a malformaciones del tracto genitourinario, debido a niveles

reducidos de la proteína en el desarrollo humano. Primeramente se demostró la positividad del WT-1 en el nefroblastoma, sin embargo, también se sabe de su presencia en el tumor desmoplásico de células redondas¹⁹; recientemente, se ha demostrado también su presencia en otros tumores, como carcinoma epidermoide de esófago, carcinoma de mama, carcinoma gástrico, colorrectal, entre otros, y también se ha visto su presencia en el CCR, sobre todo con grado nuclear de Fürhman elevado, sin embargo, no se observó su positividad en el CCRS⁴¹. En nuestro caso, el WT-1 fue positivo en dos casos en el citoplasma de las células neoplásicas. Generalmente la positividad es nuclear, sin embargo, se han reportado casos en donde la positividad puede ser citoplasmática. Esto es debido a que la fosforilación en el dominio DNA-vinculante del WT-1 altera la afinidad del DNA y la distribución subcelular del WT-1; la fosforilación postraslacional en los *zinc-fingers* inhibe la vinculación con el DNA, resultando en la retención citoplasmática del WT-1, además de que también inhibe la actividad reguladora transcripcional^{41, 42}. Este es el primer trabajo donde se reporta positividad para WT-1 en los CCRS.

La expresión del CD117 fue observada en el citoplasma de las células neoplásicas sarcomatoides. La expresión de este anticuerpo también se ha observado en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), en los seminomas, y para identificar blastos de estirpe mieloide en médula ósea^{11, 19}. Castillo y cols. recientemente publicaron un trabajo sobre la expresión del CD117 en CCRS. De sus 215 casos de CCR, 19 fueron CCRS; 18 (94.7%) de los 19 casos mostraron positividad para CD117 en el componente sarcomatoide. De los 18 casos positivos, 13 presentaron expresión citoplasmática intensa. 5 casos presentaron expresión nuclear, pero ninguno presentó positividad en la membrana citoplasmática. En nuestro estudio también se presentó positividad citoplasmática⁴³. La localización subcelular variable del CD117 en varios tumores, entre ellos el CCRS, puede deberse a un mecanismo de activación diferente en las células neoplásicas.

VIII. CONCLUSIONES

- El CCRS es una neoplasia poco frecuente en nuestro medio, es más frecuente en hombres que en mujeres, y el tamaño promedio de estos tumores es de 9.5 cm.
- Los subtipos histológicos que presentan con mayor frecuencia la diferenciación sarcomatoide son el CCR de células claras y el cromóforo.
- El patrón sarcomatoide que se presentó en mayor proporción es el rabdomiosarcoma, seguido por el fibrosarcoma y el HFM. No se presentaron elementos heterólogos.
- Todas las neoplasias revisadas en esta serie presentaron grado nuclear de Fürhman 3 en el componente de CCR, mientras que el grado intermedio de malignidad fue el que se presentó con mayor frecuencia, con un porcentaje variable de diferenciación sarcomatoide.
- En todos los casos se observó necrosis asociada al patrón sarcomatoide, así como mayor frecuencia de invasión hiliar y angioinvasión.
- Los marcadores de inmunohistoquímica que se presentan con mayor frecuencia son la citoqueratina AE1/AE3 y la vimentina. Ocasionalmente puede haber positividad para CK8, WT-1 y CD10. En raras ocasiones, puede haber marcación con CD117.
- Una buena opción a futuro sería evaluar la sobrevida y el pronóstico de los pacientes que presentan CCRS en la población mexicana.

IX. REFERENCIAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001). **GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. IARC Press: Lyon.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (2003). **Cancer Incidence in Five Continents**. IARC Scientific Publications No155. IARC Press: Lyon.
3. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H (1993). **Trends in cancer incidence and mortality**. IARC Sci Publ 121 1-806.
4. World Health Organization (2003). **World Health Statistics Annual 1997-1999 Edition**. <http://www.who.int/whosis>.
5. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. (2004) **Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumors**. IARC Press. 12-14.}
6. Renshaw AA, Granter SR, Fletcher JA, Kozakewich HP, Corless CL, Perez Atayde AR. **Renal cell carcinomas in children and young adults: increased incidence of papillary architecture and unique subtypes**. Am J Surg Pathol 1999; 23: 795-802.
7. Vahudin Z, Apostolos , Lausen B, Günter ES. **Inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma: Comparison of survival rates between patients with thrombus and infiltration**. Scand J Urol Nephrol, 2008; 42: 35-39.
8. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburer AS, Mulders P, Patard JJ, Sinescu IC. **Guía del carcinoma de células renales**. Act Urol Esp 2009; 33(3): 270-279.
9. Lindblad P. **Epidemiology of renal cell carcinoma**. Scand J Surg. 2004; 93(2): 88-96.
10. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K. **Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC)**. Int J Cancer. 2006; 11(8): 728-738.
11. Rosai J. **Rosai and Ackerman's Surgical Pathology**. 9th. Edition. Vol. 1. Mosby. 2004.
12. Kragel PJ, Walther MM, Pestaner JP, Filling-Katz MR. **Simple renal cysts, atypical renal cysts and renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease**. A

- lcetin and immunohistochemical study in six patients.** *Mod Pathol* 1991. 4: 210-214.
13. Hughson MD, Buchwald D, Fox M. **Renal neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis.** *Arch Pathol Lab Med* 1986. 110: 592-601.
 14. Ikeda R, Tanaka T, Moriyama MT, Kawamura K, Miyazawa K, Suzuki K. **Proliferative activity of renal cell carcinoma associated with acquired cystic disease of the kidney: comparison with typical renal cell carcinoma.** *Hum Pathol* 2002. 33: 230-235.
 15. Bernstein J, Evan AP, Gardner KD Jr. **Epithelial hyperplasia in human polycystic kidney diseases. Its role in pathogenesis and risk of neoplasia.** *Am J Pathol* 1987. 129: 92-101.
 16. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP. **Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological and genetic features.** *Am J Pathol* 1996. 149: 1201-1208.
 17. Medeiros LJ, Palmedo G, Krigman HR, Kovacs G, Beckwith JB. **Oncocytoid renal cell carcinoma after neuroblastoma: a report of four cases of a distinct clinicopathologic entity.** *Am J Surg Pathol* 1999. 23: 772-780.
 18. Kiuru M, Laounen V, Hietala M, Aittomaki K, Vierimaa O, Salovaara R, Arola J, Pukkala E, Sistonen P, Herva R, Aaltonen LA. **Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology.** *Am J Pathol* 2001. 159: 825-829.
 19. Nishikubo CY, Kunkel LA, Figlin R, Beldegrun A, Rosen P, Elashoff R, Wang H, Territo MC. **An association between renal cell carcinoma and lymphoid malignancies: A case series of eight patients.** *Cancer* 1996. 78: 2421-2426.
 20. Tihan T, Filippa DA. **Coexistence of renal cell carcinoma and malignant lymphoma: A casual relationship or coincidental occurrence?** *Cancer* 1996. 77: 2325-2331.
 21. Cantellano-Orozco M, Vazquez-Ortega L, Camarena-Reynoso H, Shuck-Bello C, Leos-Acosta C, Mata-Miranda MP, Morales-Monton G, Pacheco-Gahbler C, Calderón-Ferro F. **Características clínico-patológicas asociadas a tamaño y metástasis en tumores de células renales.** *Rev Mex Urol* 2008; 68(4): 207-214.
 22. Fletcher CD. **Diagnostic histopathology of tumors.** Third edition. Churchill Livingstone. 2007.

23. Tomera KM, Farrow GM, Lieber MM. **Sarcomatoid renal carcinoma.** *J Urol* 1983; 130: 657-659.
24. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB. **Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases.** *Am J Surg Pathol* 2001; 25(3): 275-284.
25. Farrow G, Harrison E, Utz D. **Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults: Part III.** *Cancer* 1968; 22: 556-563.
26. Akhtar M, Tulbah A, Kardar AH. **Sarcomatoid renal cell carcinoma: the chromophobe connection.** *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 1188-1195.
27. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML. **Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of association with patient outcome.** *Am J Surg Pathol* 2004; 28(4): 435-441.
28. Lin L, Teichberg S, Steckel J, Chen Qh. **Sarcomatoid renal cell carcinoma with divergent sarcomatoid growth patterns: a case report and review of the literature.** *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1057-1060.
29. DeLong W, Grignon DJ, Eberwein P, Shum DT, Wyatt JK. **Sarcomatoid renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 18 cases.** *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 636-640.
30. Gomez-Garcia I, Burgos-Revilla FJ, Sanz-Manayo E, Rodriguez-Patron R, Conde-Someso S, Garcia Cosio-Piqueras M, Garcia-Ortells D, Fernandez-Fernandez E, Escudero-Barrilero A. **Carcinoma sarcomatoide de riñón. Aportación de un nuevo caso y revisión de la bibliografía.** *Actas Urol Esp* 2003; 27(8): 649-653.
31. Torres-Gomez FJ, Torres-Olivera FJ. **Carcinoma sarcomatoide renal con elementos heterólogos malignos: a propósito de un caso.** *Arch Esp Urol* 2006; 59(6): 621-624.
32. Ro JY; Ayala AG; Sella A; Samuels ML; Swanson DA. **Sarcomatoid renal cell carcinoma. Clinicopathologic study of 42 cases.** *Cancer* 1987; 59:516-526.
33. Bertoni F, Ferry C, Betani A. **Sarcomatoid carcinoma of the kidney.** *J Urol* 1987, 137: 185-190.
34. Mackay B, Ordóñez NG, Khorsand J, Bennington JL. **The ultrastructure and immunocytochemistry of renal cell carcinoma.** *Ultrastruct Pathol* 1987; 11: 483-502

35. Khorsand J, Ro JY, Mackay B, Ayala AG, Ordóñez NG. **Sarcomatoid renal cell carcinoma: an immunocytochemical and ultrastructural study of 26 cases.** Lab Invest 1986; 54:31A. Abstract.
36. Harris SC, Hird PM, Shortland JR. **Immunohistochemistry and lectin histochemistry in sarcomatoid renal cell carcinoma: a comparison with classical renal cell carcinoma.** Histopathology, 1989; 15: 607-616.
37. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. **Use of antibodies to RRC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasm.** Am J Surg Pathol 2000; 24: 203-210.
38. Fleming S, Symes CE. **The distribution of cytokeratin antigens in the kidney and in renal tumors.** Histopathology 1986; 61: 889-895.
39. Azumi N, Battifora H. **The distribution of vimentin and keratin in epithelial and nonepithelial neoplasms.** Am J Clin Pathol 1987; 88: 286-296.
40. Waldherr R, Schwechheimer K. **Co-expression of cytokeratin and vimentin intermediate-sized filaments in renal cell carcinomas: comparative study of the intermediate-sized filament distribution in renal cell carcinomas and normal human kidney.** Virchow Arch A 1985; 408: 15.27.
41. Nakatsuka S, Oji Y, Horiuchi T, Kanda T, Kitagawa M, Takeuchi T, Kawano K, Kuwae Y, Okumura M, Kitamura Y, Oka Y, Kawase I, Sugiyama H, Aozasa K. **Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells.** Mod Pathol 2006; 19: 804-814.
42. Niksic M, Slight J, Sanford JR, Cáceres JF, Hastie ND. **The Wilms' tumor protein (WT1) shuttles between nucleus and cytoplasm and is present in functional polysomes.** Human Molecular Genetics 2004; 13(4): 463.471.
43. Castillo M, Petit A, Mellado B, Palacin A, Alcover JB, Mallofre C. **C-kit expression in sarcomatoid renal cell carcinoma: potential therapy with imatinib.** J Urol. 2004; 171: 2176–2180.
44. Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHPNM) 2000. Grupos etéreos, DGE/SSA