

## Carcinomas renales con rasgos sarcomatoides y rabdoïdes: estudio clínico-patológico de 74 casos

### *Renal cell carcinoma with sarcomatoid and rhabdoid features: a clinico-pathological series of 74 cases*

doi.org/10.23938/ASSN.0306

F.J. Queipo<sup>1</sup>, A. Panizo<sup>2</sup>, J.J. Sola<sup>3</sup>, C. Beorlegui<sup>2</sup>, J.M. Velis<sup>4</sup>, P. Dolezal<sup>1</sup>, J. Pardo-Mindán<sup>5</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** Nuestro objetivo fue comparar las variables clínico-patológicas de los carcinomas renales (CCR) con fenotipos sarcomatoide y rabdoïde.

**Material y métodos.** Se revisaron 1.258 CCR de pacientes consecutivos nefrectomizados entre 1988 y 2015, y se seleccionaron aquellos con  $\geq 1\%$  de cambio sarcomatoide y/o rabdoïde. Se clasificaron como sarcomatoide o rabdoïde según el fenotipo predominante, considerándose componente dediferenciado la suma del porcentaje de ambos. Se recopilaron: sexo y edad de los pacientes, síntomas y existencia de metástasis al diagnóstico, parámetros del protocolo de CCR del Colegio Americano de Patólogos, patrón de crecimiento tumoral, invasión perineural, porcentaje de necrosis tumoral y características del infiltrado inflamatorio. Se describieron mediante la media/mediana o el porcentaje y se compararon mediante t de Student/U de Mann-Whitney o  $\chi^2$ /F de Fisher.

**Resultados.** Se identificaron 45 CCR con predominio sarcomatoide (3,6%) y 29 con rabdoïde (2,3%); los primeros mostraron mayor componente indiferenciado e invasión perineural respecto a los CCR con rasgos rabdoïdes (27,5 vs. 13,5%;  $p=0,003$  y 28,9 vs. 3,4%,  $p=0,006$ , respectivamente), mientras que estos mostraron doble frecuencia de inflamación neutrofílica (44,8 vs. 22,2%,  $p=0,04$ ) y surgieron más frecuentemente sobre un CCR de alto grado (55,9 vs. 90,5%,  $p<0,001$ ).

**Conclusiones.** Los CCR con fenotipos sarcomatoide y rabdoïde compartieron características clínico-patológicas, excepto para componente dediferenciado, invasión perineural, inflamación neutrofílica y origen en CCR de alto grado. Esta similitud sugiere la presencia de un mecanismo común, la transición epitelio-mesénquima, con una expresión morfológica doble que, de confirmarse, podría suponer la posibilidad de seleccionar pacientes para tratamiento o seguimiento a partir de sus características moleculares.

**Palabras clave.** Carcinoma de células renales. Sarcomatoide. Rabdoïde. Perineural. Transición epitelio-mesénquima.

#### ABSTRACT

**Objectives.** Our aim is to analyze and compare the clinico-pathological features in renal cell carcinomas (RCC) with sarcomatoid and rhabdoid phenotype.

**Material and methods.** We reviewed 1,258 RCC from consecutive patients with nephrectomy from 1988 to 2015, and those with  $\geq 1\%$  of sarcomatoid and/or rhabdoid change were selected. They were classified as sarcomatoid or rhabdoid according with the predominant morphology, considering the global frequency of both phenotypes as dedifferentiated component. The following variables were collected: sex, age, symptoms and existence of metastases at diagnosis, parameters listed in the protocol of renal carcinoma of the American College of Pathologists, pattern of tumor growth, perineural invasion, percentage of both tumor necrosis and characteristics of the inflammatory infiltrate. They were described by mean/median or percentage, and compared with Student-t/Mann-Whitney U or  $\chi^2$ /Fisher).

**Results.** We identified 45 RCC with sarcomatoid predominance (3,6%) and twenty-nine with rhabdoid predominance (2,3%); the first one showed a higher dedifferentiated component and perineural invasion (27.5 vs. 13.5%,  $p=0.003$  and 28.9 vs. 3.4%,  $p=0.006$ , respectively), while the former showed a higher proportion of neutrophilic inflammation (44.8 vs. 22.2%,  $p=0.04$ ) and arose more frequently over high grade RCC (55.9 vs. 90.5%,  $p<0.001$ ).

**Conclusions.** There was overlapping of the clinico-pathological features of RCC with sarcomatoid and rhabdoid phenotype, except for dedifferentiated component, perineural invasion and neutrophilic inflammation. This close relationship could be explained by a common underlying mechanism, the epithelial-mesenchymal transition, with a double morphological expression that, if confirmed, could lead to selecting patients that would benefit from follow-up or treatment depending on their molecular characteristics.

**Keywords.** Renal cell carcinoma. Sarcomatoid. Rhabdoid. Perineural. Epithelial-mesenchymal transition.

An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (2): 191-199

1. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Jorge. Huesca.
2. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Pedro. Logroño.
4. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
5. Universidad de Navarra. Pamplona.

#### Correspondencia:

Fuencisco Javier Queipo Gutiérrez  
Avenida Martínez de Velasco, 36  
22004 Huesca  
E-mail: patxiqueipo@gmail.com

Recepción: 14/04/2017  
Aceptación provisional: 11/09/2017  
Aceptación definitiva: 19/06/2018

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) supone el 3% de las neoplasias malignas adultas, la urológica más letal y el cáncer renal más frecuente<sup>1</sup>.

El CCR con desdiferenciación sarcomatoide es un tumor bifásico, con un componente epitelial que se debe identificar morfológica, inmunohistoquímica o ultraestructuralmente y otro mesenquimal con marcada atipia y que recuerda a un sarcoma<sup>2,4</sup>. La transformación sarcomatoide aparece en un 5% de los CCR, puede surgir sobre cualquier subtipo y su frecuencia aumenta en estadios más avanzados. Son tumores agresivos, generalmente sintomáticos, diagnosticados como extrarrenales y metastásicos y con escasa respuesta al tratamiento<sup>3,4</sup>.

El fenotipo rabdoide se define como placas o grupos variablemente cohesivos de células epitelioides grandes, con núcleos vesiculosos, con nucléolo prominente y globos hialinos intracitoplasmáticos paranucleares grandes<sup>5</sup>. El cambio rabdoide se identifica en un 5% de CCR, sobre cualquier subtipo morfológico. Su presencia, aunque mínima, se asocia con el desarrollo de metástasis, mal pronóstico y menor supervivencia<sup>3,6,7</sup>.

El origen epitelial de las células rabdoides y su transición con las zonas de CCR no rabdoides sugieren que dicha morfología, al igual que la sarcomatoide, representaría una vía común final de desdiferenciación de los carcinomas renales, con progresión clonal hacia tumores de alto grado con un comportamiento biológico agresivo<sup>3,8</sup>.

Nuestro objetivo es la comparación de las variables clínico-patológicas de los CCR con fenotipos sarcomatoide y rabdoide para valorar su semejanza.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se recuperaron los informes de CCR diagnosticados en nuestros centros entre enero de 1988 y enero de 2015. Se revisaron aquellos en los que en el diagnóstico o la

descripción microscópica contuviesen los términos sarcomatoide, rabdoide, fusiforme, fusocelular o sarcomatoso.

Se incluyeron 1.258 casos de pacientes nefrectomizados por CCR, sin neoplasias concomitantes ni previas en tratamiento, mayores de 18 años, con tumores unilaterales, esporádicos, sin tratamiento neoadyuvante<sup>6</sup>. Se definió como cambio sarcomatoide aquella morfología con marcada atipia, no necesariamente fusiforme, que recuerda a un sarcoma<sup>3</sup>. La morfología rabdoide se basó en la definición más aceptada y reproducible recogida en la literatura<sup>5</sup>. La suma de la transformación sarcomatoide y rabdoide se denominó componente desdiferenciado.

Fueron seleccionados los CCR con un mínimo de tres preparaciones histológicas revisables y al menos un 1% de cambio sarcomatoide y/o rabdoide claramente demostrable. Quedaron excluidos los bloques correspondientes a ganglios regionales y metástasis a distancia. Las preparaciones fueron revisadas independientemente, sin conocimiento de datos clínicos ni de evolución, por dos patólogos (FJQ y AP); en caso de discrepancia, se tomó una decisión conjunta.

Los datos clínicos recogidos fueron: sexo y edad del paciente, lateralidad del carcinoma renal, síntomas y presencia de metástasis al diagnóstico. Se consideraron pacientes sintomáticos aquellos en los que observaba: masa palpable en flanco o abdomen, malestar ipsi o contralateral, síntomas constitucionales como *rash*, sudores, pérdida de peso, fatiga, macrohematuria, sensación de saciedad precoz, pérdida de apetito o varicocele agudo<sup>6,9</sup>.

Los parámetros macroscópicos y microscópicos y los subtipos de los carcinomas renales se ajustaron a los recogidos en la versión correspondiente del protocolo de nefrectomías del Colegio Americano de Patólogos (CAP)<sup>10</sup>. El tamaño del tumor, en centímetros, se obtuvo de la medición macroscópica del informe de la nefrectomía o de la efectuada con el sistema Macropath (Milestone, Bérgamo, Italia) o de la radiología prequirúrgica.

Los tumores se re-estadiaron, con el material disponible, de acuerdo a la séptima edición TNM<sup>11</sup>. Los tumores pT4 (incluida la invasión de estructuras adyacentes a la glándula suprarrenal) se consideraron como extrarrenales. Se adoptaron las recomendaciones ISUP (*International Society of Urological Pathology*) para los subtipos histológicos, grado nuclear y para la definición de necrosis tumoral e invasión de la grasa perirrenal, del seno renal y de la vena renal y sus ramas principales<sup>2,3,12</sup>. Los grados nucleares 1 y 2 se consideraron bajo grado y los 3 y 4, alto. Los parámetros invasivos incluidos en la séptima edición TNM se agruparon como invasión mayor, el resto se consideraron como invasión menor.

Se recopilaron: patrón de crecimiento tumoral, invasión perineural, porcentajes de necrosis tumoral, características del infiltrado inflamatorio acompañante, tumor renal de origen y afectación del margen de resección.

El patrón de crecimiento tumoral se clasificó en expansivo o infiltrante<sup>13</sup>. Se calculó el porcentaje de necrosis tumoral en cada tumor como la media de la estimación visual en cada uno de las preparaciones histológicas disponibles<sup>14,15</sup>, aquellos con un porcentaje igual o superior al 10% se consideraron necróticos<sup>16,17</sup>. La reacción inflamatoria acompañante se categorizó como escasa (ausencia de respuesta o respuesta ligera/moderada) o intensa. La naturaleza del infiltrado inflamatorio se clasificó según la presencia o ausencia de componente neutrofilico. El tipo de tumor renal de origen se dicotomizó según fuera de células claras o no.

Los CCR se categorizaron en sarcomatoides o rabdoides, siguiendo la definición morfológica previa, si eran puros para uno de los dos fenotipos o bien si, presentando ambos, predominaba uno de ellos. Se calculó el porcentaje de cada subtipo en cada tumor como la media de la estimación visual en cada uno de las preparaciones histológicas disponibles<sup>14,15</sup>.

Las variables cualitativas se expresaron como número de casos y porcentaje y las cuantitativas con la media (M) y desvia-

ción estándar típica (DT) si se ajustaban a la normalidad; en caso contrario, con la mediana y rango intercuartílico (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>). Para la comparación de variables entre los fenotipos sarcomatoide y rabdoide se utilizaron  $\chi^2$  o test exacto de Fisher y t de Student o U de Mann-Whitney, considerando el resultado estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Todos los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 15.0.

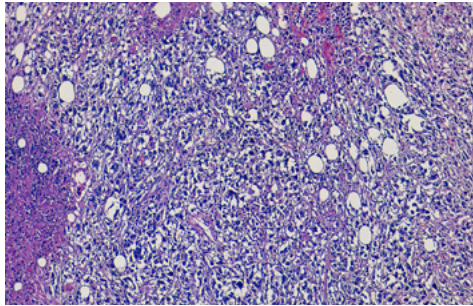
Este estudio se encuadra dentro de un proyecto de investigación que obtuvo los dictámenes favorables del Comité de Ética de la Clínica Universidad de Navarra y del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

## RESULTADOS

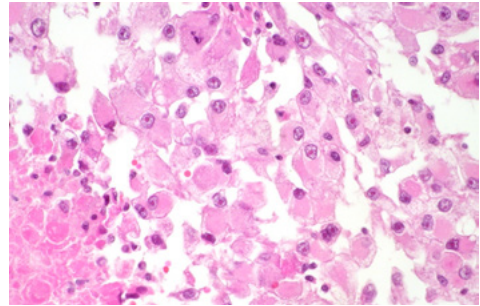
Se revisaron 752 preparaciones histológicas correspondientes a 77 CCR (M= 10,2; DT=5; rango 3 a 23), con una discrepancia inicial en el diagnóstico del 20,2% de ellos. La edad media de los pacientes de la serie fue de 58,6 años (rango 24 a 82 años). Dos tercios de ellos presentaron síntomas al diagnóstico y aproximadamente una cuarta parte de los pacientes (27,0%) se diagnosticaron con metástasis ganglionares y un 43,2% con enfermedad a distancia.

Se observó la presencia de componente desdiferenciado en 74 de los 1.258 CCR recogidos (5,9%), mayoritariamente sobre carcinomas de células claras (70,3%); otros subtipos observados fueron cromóforos, papilares, asociados a la traslocación Xp 11 e inclasificables.

El tamaño de los CCR con componente desdiferenciado osciló entre 4 y 20 cm, con una mediana de 9 cm (7,5-11,0). Casi todos los tumores (93,2%) presentaron invasión mayor (Fig. 1) en el momento de la nefrectomía. El 71,6% mostraron invasión menor, destacando la invasión venosa microscópica (58,1%). Todos los tumores, a excepción de dos, poseían al menos un 1% de necrosis (Figs. 1 y 2). Un 28,4% de los tumores mostraron un intenso infiltrado inflamatorio acompañante. Las características clínico-patológicas se resumen en la tabla 1.



**Figura 1.** Carcinoma renal con cambio sarcomatoide, con invasión de la grasa y necrosis tumoral. Hematoxilina-eosina (x200).



**Figura 2.** Carcinoma renal con fenotipo rabdoide con necrosis tumoral. Hematoxilina-eosina (x400).

**Tabla 1.** Características clínico-patológicas de la serie de 77 tumores renales con componente desdiferenciado

Variable	N	%
Sexo masculino <sup>a</sup>	49	68,1
Lateralidad derecha <sup>b</sup>	35	54,7
Tamaño tumoral (cm) <sup>c</sup>	9 <sup>d</sup>	7,5-11 <sup>e</sup>
Multifocalidad	7	9,5
Invasión de la grasa	66	90,4
Invasión vena renal/cava	56	76,7
Tumores extrarrenales	11	15,1
Invasión linfática	17	23,0
Invasión del sistema pielocalicial	25	33,8
Patrón infiltrante	67	90,5
Invasión perineural	14	18,9
% necrosis	13,8 <sup>d</sup>	7,8-25,7 <sup>e</sup>
Tumores necróticos	48	64,9
Inflamación neutrofílica	23	31,1
Margen resección positivo	19	25,7
Origen en CCR de alto grado	38	69,1
Predominio sarcomatoide	45	60,8
% sarcomatoide	8,4 <sup>d</sup>	0-36,6 <sup>e</sup>
Predominio rabdoide	29	39,2
% rabdoide	3,4 <sup>d</sup>	0-12,2 <sup>e</sup>
% desdiferenciado	22,9 <sup>d</sup>	7,7-45,0 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>: se obtuvo información de 72 pacientes; <sup>b</sup>: se obtuvo información de 64 pacientes; <sup>c</sup>: se obtuvo información de 63 tumores; <sup>d</sup>: mediana; <sup>e</sup>: rango intercuartílico.

Se observaron 45 CCR con fenotipo sarcomatoide (3,6%) y 29 de morfología rabdoide (2,3%). Entre los sarcomatoides, 27 (36,5%) eran puros (Fig. 1) y 18 (24,3%) mixtos. La proporción del fenotipo sarcomatoide fue ligeramente superior en los

casos puros que en los mixtos con cambio rabdoide (36,3 vs. 21,0%, U de Mann-Whitney, p=0,203). De los 29 rabdoides, 24 (32,4%) eran puros (Fig. 2) y 5 mixtos (6,8%), con una proporción del componente rabdoide ligeramente inferior en estos

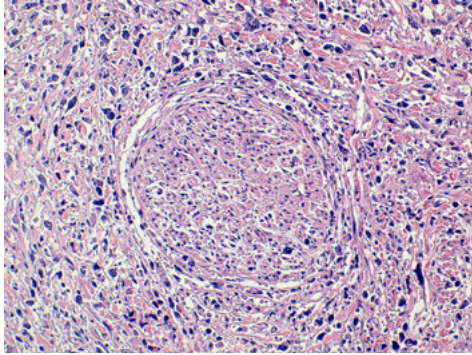
últimos (14,7 y 7,6%, U de Mann-Whitney,  $p=0,862$ ). Ambos fenotipos coexistían en 23 tumores (31,1%). Un 40,0% de tumores con predominio sarcomatoide mostró áreas de fenotipo rabdoide, mientras que la transformación sarcomatoide se halló en un 17,2% de los tumores con predominio rabdoide.

La comparación de los tumores clasificados como sarcomatoides y rabdoides (Tabla 2), reveló diferencias estadísticamente significativas a favor de los sarcomatoides para la invasión perineural (Fig. 3) y el componente desdiferenciado, y a favor de los rabdoides para la inflamación con componente neutrofílico (Fig. 4) y el origen en un CCR de alto grado.

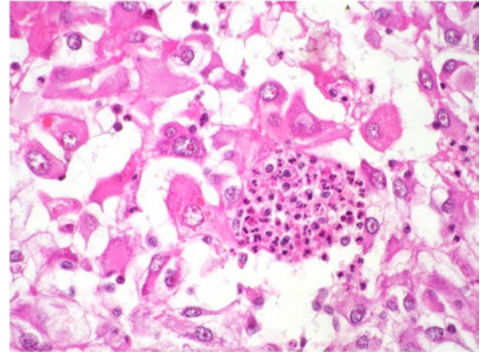
**Tabla 2.** Comparación clínico-patológica de los CCR con predominio sarcomatoide y rabdoide

Variable	Sarcomatoide	Rabdoide	P
	N (%)	N (%)	
Sexo masculino	31 (68,9)	18 (66,7)	0,845 <sup>a</sup>
Edad	58,4 (13,3) <sup>b</sup>	57,5 (13,6) <sup>b</sup>	0,865 <sup>c</sup>
Lateralidad derecha	23 (57,5)	12 (50,0)	0,560 <sup>a</sup>
Síntomas al diagnóstico	28 (73,7)	12 (54,5)	0,130 <sup>a</sup>
Metástasis ganglionares	14 (31,1)	6 (20,7)	0,324 <sup>a</sup>
Metástasis al diagnóstico	22 (48,9)	10 (34,5)	0,222 <sup>a</sup>
Tamaño (cm)	9 (7,3-11,0) <sup>d</sup>	10 (8,5-11,0) <sup>d</sup>	0,769 <sup>e</sup>
Multifocalidad	5 (11,1)	2 (6,9)	0,697 <sup>f</sup>
Invasión grasa	40 (90,9)	26 (89,7)	1,000 <sup>f</sup>
Invasión vena renal/cava	32 (72,7)	24 (82,8)	0,321 <sup>a</sup>
Tumores extrarrenales	8 (18,2)	3 (10,3)	0,509 <sup>f</sup>
Invasión mayor	41 (93,2)	27 (93,1)	1,000 <sup>f</sup>
Invasión linfática	9 (20)	8 (27,6)	0,449 <sup>a</sup>
Invasión venosa microscópica	20 (57,8)	17 (58,6)	0,943 <sup>a</sup>
Invasión sistema pielocalicial	15 (33,3)	10 (34,5)	0,919 <sup>a</sup>
Invasión menor	31 (68,9)	22 (75,9)	0,516 <sup>a</sup>
Patrón infiltrante	40 (88,9)	27 (93,1)	0,697 <sup>f</sup>
Invasión perineural	13 (28,9)	1 (3,4)	0,006 <sup>a</sup>
% Necrosis	13,8 (8,4-27,8) <sup>d</sup>	12,5 (6,4-25,3) <sup>d</sup>	0,425 <sup>e</sup>
Tumor necrótico	32 (71,1)	16 (55,2)	0,161 <sup>a</sup>
Inflamación intensa	10 (22,2)	11 (37,9)	0,143 <sup>a</sup>
Inflamación neutrofílica	10 (22,2)	13 (44,8)	0,040 <sup>a</sup>
Origen en CCR células claras	31 (68,9)	21 (72,4)	0,746 <sup>a</sup>
Origen en CCR de alto grado	19 (55,9)	19 (90,5)	0,007 <sup>a</sup>
Margen resección positivo	10 (22,2)	9 (31,0)	0,397 <sup>a</sup>
% sarcomatoide	27,5 (10,7-48,8) <sup>d</sup>	0 (0-0) <sup>d</sup>	<0,001 <sup>e</sup>
% rabdoide	0 (0-4,0) <sup>d</sup>	13,5 (4,2-26,7) <sup>d</sup>	<0,001 <sup>e</sup>
% desdiferenciado	31,7 (16,1-49,5) <sup>d</sup>	13,8 (4,9-26,8) <sup>d</sup>	0,003 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>:  $\chi^2$ ; <sup>b</sup>: media (DE); <sup>c</sup>: t de Student; <sup>d</sup>: mediana (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>); <sup>e</sup>: U de Mann-Whitney; <sup>f</sup>: test exacto de Fisher.



**Figura 3.** Invasión perineural de un carcinoma renal con cambio sarcomatoide. Hematoxilina-eosina (x200).



**Figura 4.** Carcinoma renal con fenotipo rabdoide. Se reconocen con facilidad el infiltrado inflamatorio con neutrófilos, incluso con imágenes de emperipolesis. Hematoxilina-eosina (x400).

## DISCUSIÓN

Se identificaron 5,9% CCR con al menos un 1% de componente desdiferenciado, siendo este más frecuentemente sarcomatoide que rabdoide. Ambos tipos fueron semejantes respecto a la mayoría de características clínico-patológicas estudiadas.

Nuestros datos concuerdan con los de otras series en la edad, predominio masculino y diámetro; sin embargo, difieren en la menor frecuencia de síntomas al diagnóstico<sup>3,4,7,9,16,17</sup>. La diferencia puede deberse a la falta de datos clínicos completos en todos los pacientes, así como a la imprecisión y subjetividad de síntomas como el malestar abdominal o a la saciedad precoz.

Si bien en esta serie se aprecia mayor incidencia del patrón de crecimiento infiltrante, multifocalidad e invasión del sistema pielocalicial que en otros trabajos, las cifras se acercan a las publicadas si la comparación se limita a los de fenotipo sarcomatoide<sup>18,19,20,21</sup>.

La invasión de la grasa perirrenal y/o del seno renal ha sido frecuente en la muestra. La adopción de los criterios ISUP y el elevado número de preparaciones histológicas evaluadas explicarían la elevada incidencia y dificultan la comparación con otras series<sup>12</sup>. La invasión de la vena renal y/o cava se aproxima a la recogida en la literatura<sup>7,21</sup> y la incidencia de invasión extrarrenal, incluida la glándula suprarrenal

y estructuras adyacentes, no difiere de la de series más recientes<sup>6,22</sup>. Otros rasgos de comportamiento agresivo, como la invasión venosa microscópica y las metástasis al diagnóstico, ganglionares y a distancia, también se sitúan en el rango de lo publicado<sup>3,6,8,9,16,17,21,23</sup>.

La presencia de necrosis tumoral ha sido constante en nuestra serie. El número de preparaciones revisadas y las diferencias en las definiciones y cuantificación respecto a otros autores explicarían el menor porcentaje observado y dificultan su comparación con otros trabajos publicados<sup>3,9,17</sup>. Se puede concluir que la necrosis tumoral es un rasgo permanente y compartido por los CCR de predominio sarcomatoide y rabdoide.

Alrededor de la mitad de los CCR rabdoide mostraban un infiltrado inflamatorio neutrofilico, en ocasiones con emperipolesis. La presencia de neutrófilos en el infiltrado inflamatorio de los CCR ha sido poco estudiada, pese a comportarse como un factor pronóstico adverso<sup>25</sup>. Este estudio sería el primero que analiza sistemáticamente la presencia de neutrófilos en CCR con componente desdiferenciado.

La frecuencia de la transformación sarcomatoide (3,6%) coincide con la publicada, especialmente con las cifras más recientes<sup>3,16,18</sup>. La incidencia del fenotipo rabdoide (2,3%) es ligeramente inferior a la descrita, quizás como consecuencia del re-

ducido tamaño de la muestra y del estricto criterio definitorio adoptado<sup>3</sup>. Pese a que en la literatura se han publicado series con CCR sarcomatoide y rabdoide, no se han encontrado estudios que los hayan comparado sistemáticamente<sup>6,7</sup>.

El cambio sarcomatoide ha recibido más atención en la literatura que el rabdoide<sup>3</sup>. Aunque la presente serie de 45 CCR con cambio sarcomatoide es menor que otras, la exhaustividad y el elevado número de preparaciones evaluadas aumentan su relevancia<sup>4,9,13,18,24,26</sup>. Los veintinueve casos con fenotipo rabdoide de esta serie hacen que sea una de las más extensas y, junto con el rigor en el análisis y la evaluación, incrementan el valor de su aportación<sup>6,7</sup>.

Mientras que la estimación de la proporción de los fenotipos sarcomatoide y rabdoide (27,5 y 13,5%, respectivamente) se situaría en el rango de lo publicado, la coexistencia de ambos supera la descrita<sup>6,7,17,23,24,27,28</sup>. El estricto criterio definitorio y el elevado número de bloques revisados dotan de mayor solidez a los hallazgos, estimaciones y relaciones entre variables clínico-patológicas observadas.

La destacada presencia de invasión perineural, especialmente entre los CCR sarcomatoide, es un fenómeno al que se le ha prestado poca atención en la literatura, pese a asociarse con un comportamiento agresivo<sup>19</sup>. Este sería el primer trabajo que analiza la invasión perineural en CCR con transformación sarcomatoide y/o rabdoide.

La aparición de componente desdiferenciado sobre cualquier subtipo histológico y la similitud en la edad de aparición, tamaño, presentación sintomática en estadios avanzados, frecuencia de metástasis al diagnóstico y patrón de invasión sugieren un mecanismo subyacente común<sup>17,23,26</sup>. A pesar de que un reciente consenso los considera fenómenos no relacionados, esta hipótesis sugeriría que los fenotipos sarcomatoide y rabdoide constituyen una vía final común de desdiferenciación en la progresión clonal hacia un tumor de alto grado, con un comportamiento biológico agresivo<sup>3,5,17,23,27</sup>. La progresión adquiriría una doble morfología, la sarcomatosa con

el fenotipo sarcomatoide y la del cambio rabdoide<sup>3,5,7,8,23,28,29</sup>.

Ambos fenotipos comparten el patrón infiltrante, la multifocalidad, la capacidad invasiva y metastásica y el solapamiento inmunohistoquímico y genético. Además el fenotipo sarcomatoide se considera la expresión morfológica de la transición epitelio-mesénquima. Por tanto, dicho mecanismo podría explicar el solapamiento entre los fenotipos sarcomatoide y rabdoide. Para resolver esta cuestión se requieren más estudios inmunohistoquímicos y moleculares en series más amplias<sup>8,23,24,26,27,28</sup>.

Entre las fortalezas de este estudio destacan el volumen de pacientes incluidos y la metodología estimativa de las variables cuantitativas. Los 74 casos de la muestra la convierten en una de las más extensas que han analizado los CCR con fenotipos sarcomatoide y rabdoide<sup>6,7,24</sup>. La media de preparaciones histológicas evaluadas, por encima de la de otras series, aumenta la robustez de las estimaciones obtenidas<sup>6,9,12,14,24</sup>. La variabilidad en las definiciones de lo sarcomatoide y, en menor medida, lo rabdoide, pueden afectar a la reproducibilidad. La definición elegida para el fenotipo sarcomatoide presenta una buena aceptación y creemos que favorece la reproducibilidad<sup>3</sup>.

El prolongado intervalo de estudio puede condicionar los resultados, por los cambios en las indicaciones y técnicas quirúrgicas, los protocolos de inclusión y el esquema de estadiaje. Los posibles sesgos de migración diagnóstica se han procurado minimizar con la revisión centralizada y el re-estadio según la última edición del TNM (séptima edición).

En conclusión, los CCR con fenotipo sarcomatoide y rabdoide son tumores con características clínicas, de capacidad invasiva y de comportamiento agresivo solapadas. Las diferencias entre ambos son mínimas, a excepción de la invasión perineural, el componente desdiferenciado, el infiltrado inflamatorio neutrofílico y el origen en un CCR de alto grado. La interpretación global de los resultados sugiere que ambos fenotipos comparten un mecanismo común, la transición epitelio-mesénquima, con una expresión morfológica

diferente. Se requieren estudios más extensos para confirmar posibles relaciones clínico-patológicas, inmunohistoquímicas y moleculares que ayuden a identificar y caracterizar el mecanismo propuesto, permitiendo seleccionar pacientes que se beneficien de tratamientos más agresivos, seguimientos más estrechos o del empleo de fármacos específicos contra dianas en desarrollo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
2. SRIGLEY JR, DELAHUNT B, EBLE JN, EGEVAD L, EPSTEIN JI, GRIGNON D et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1469-1489.
3. DELAHUNT B, CHEVILLE J, MARTIGNONI G, HUMPHREY P, MAGI-GALLUZZI C, MCKENNEY J et al. Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1490-1504.
4. DE PERALTA-VENTURINA M, MOCH H, AMIN M, TAMBOLI P, HAILEMARIAM S, MIHATSCH M et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 275-284.
5. GÖKDEN N, NAPPI O, SWANSON PE, PFEIFER JD, VOLLMER RT, WICK MR et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1329-1338.
6. ZHANG BY, CHEVILLE JC, THOMPSON RH, LOHSE CM, BOORJIAN SA, LEIBOVICH BC et al. Impact of rhabdoid differentiation on prognosis for patients with grade 4 renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2015; 68: 5-7.
7. PRZYBYCIN CG, MCKENNEY JK, REYNOLDS JP, CAMPBELL S, ZHOU M, KARAFI MT et al. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma: a clinico-pathologic analysis of 76 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1260-1265.
8. CHAPMAN-FREDRICKS JR, HERRERA L, BRACHO J, GOMEZ-FERNANDEZ C, LEVEILLEE R, REY L et al. Adult renal cell carcinoma with rhabdoid morphology represents a neoplastic dedifferentiation analogous to sarcomatoid carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2011; 15: 333-337.
9. CHEVILLE JC, LOHSE CM, ZINCKE H, WEAVER AL, LEIBOVICH BC, FRANK I et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 435-441.
10. SRIGLEY JR, AMIN MB, DELAHUNT B, CAMPBELL SC, CHANG A, GRIGNON DJ et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of renal tubular origin. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: e25-e30.
11. EDGE SB, BYRD DR, COMPTON CC, FRITZ AG, GREENE FL, TROTTI A. *AJCC cancer staging manual*. 7<sup>th</sup> ed: New York: Springer, 2010.
12. TRPKOV K, GRIGNON DJ, BONSI B, AMIN MB, BILLIS A, LOPEZ-BELTRAN A et al. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1505-1517.
13. PARK JY, LEE JL, BAEK S, EO SH, GO H, RO JY et al. Sarcomatoid features, necrosis, and grade are prognostic factors in metastatic clear cell renal cell carcinoma with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Hum Pathol* 2014; 45: 1437-1444.
14. FUKATSU A, TSUZUKI T, SASSA N, NISHIKIMI T, KIMURA T, MAJIMA T et al. Growth pattern, an important pathologic prognostic parameter for clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2013; 140: 500-505.
15. BEUSELINCK B, LERUT E, WOLTER P, DUMEZ H, BERKERS J, VAN POPPEL H et al. Sarcomatoid dedifferentiation in metastatic clear cell renal cell carcinoma and outcome on treatment with anti-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A retrospective analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014; 12: e205-e214.
16. GOLSHAYAN AR, GEORGE S, HENG DY, ELSON P, WOOD LS, MEKHAIL TM et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 235-241.
17. KIM T, ZARGAR-SHOSHTARI K, DHILLON J, LIN H-Y, YUE B, FISHMAN M et al. Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13: 225-230.
18. BROOKMAN-MAY S, MAY M, SHARIAT SF, ZIGEUNER R, CHROMECKI T, CINDOLO L et al. Prognostic effect of sarcomatoid dedifferentiation in patients with surgically treated renal cell carcinoma: a matched-pair analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 465-470.
19. TERRONE C, CRACCO C, GUERCIO S, BOLLITO E, POGGIO M, SCOFFONE C et al. Prognostic value of the



- involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004; 46: 472-476.
20. AALTOOMAA S, LIPPONEN P, KÄRJÄ V, LUNDSTEDT S, LAPPI J, KOSMA VM. The expression and prognostic value of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -catenins in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2004; 24: 2407-2414.
  21. KUROIWA K, KONOMOTO T, KUMAZAWA J, NAITO S, TSUNEYOSHI M. Cell proliferative activity and expression of cell-cell adhesion factors (E-cadherin,  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -catenin, and p120) in sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2001; 77: 123-131.
  22. YAN Y, LIU L, ZHOU J, LI L, LI Y, CHEN M et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 345-352.
  23. HUMPHREY PA. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *J Urol* 2011; 186: 675-676.
  24. ZHANG BY, THOMPSON RH, LOHSE CM, LEIBOVICH BC, BOORJIAN SA, CHEVILLE JC et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int* 2015; 115: 405-411.
  25. JENSEN HK, DONSKOV F, MARCUSSEN N, NORDSMARK M, LUNDBECK F, VON DER MAASE H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4709-4717.
  26. LEROY X, ZINI L, BUOB D, BALLEREAU C. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm with overexpression of p53. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 102-106.
  27. HE H, MAGI-GALLUZZI C. Epithelial-to-mesenchymal transition in renal neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2014; 21: 174-180.
  28. DELAHUNT B. Sarcomatoid renal carcinoma: the final common dedifferentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology* 1999; 31: 185-190.
  29. SHUCH B, BRATSLAVSKY G, SHIH J, VOURGANTI S, FINLEY D, CASTOR B et al. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int* 2012; 109: 1600-1606.

