



Institut Català de la Salut
Lleida
Hospital Universitari Arnau de Vilanova



L'Acadèmia

Raimundo Sabater Candela (R2)
Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida)
Servicio de Anatomía Patológica

HISTORIA CLÍNICA

- Paciente varón de 81 años.
- **Antecedentes personales:**
 - Fibrilación auricular.
 - Hernioplastia inguinal.
 - Artrosis.
 - En seguimiento por patología prostática **hallazgo de masa renal por ecografía.**

RADIOLOGIA

- **TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE:**
- Riñones de tamaño y localización normal.
- RD mide 11 cm. con quiste de 3 cm en polo medio.
- RI mide 11 cm. con tumoración cortical de 5 X 4.5 cm. en polo medio.
- **Adenopatía en hilio renal izquierdo de 2.5 cm.**
- Osteoporosis generalizada. Fractura- aplastamiento del cuerpo de D12.



NEOPLASIA RENAL A ESTUDIO

- SE DECIDE EN **COMITE DE TUMORES UROLÓGICOS** EXTIRPACIÓN QUIRÚRGICA DE LA LESIÓN EN RIÑÓN IZQUIERDO.

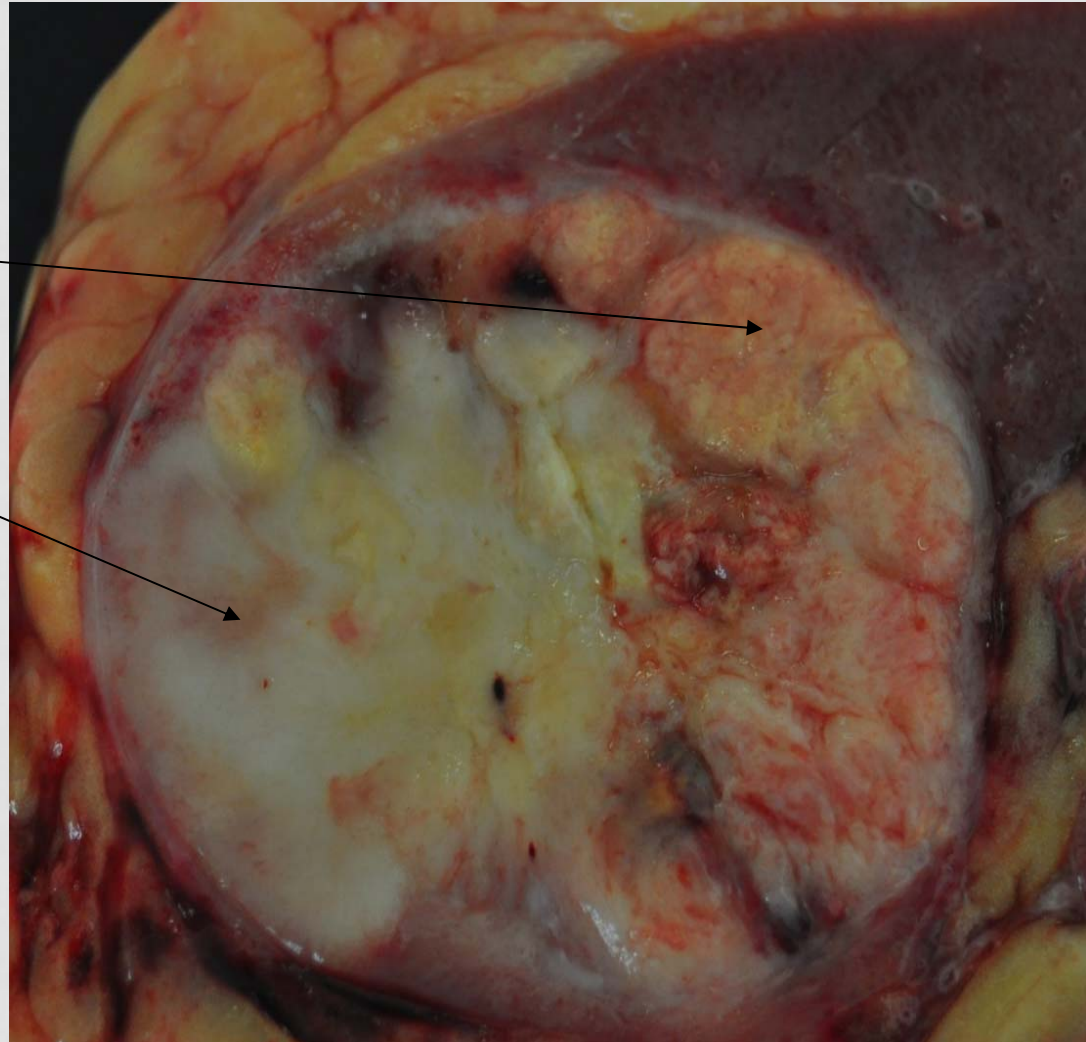
Descripción macroscópica

- Pieza de nefrectomía izquierda de 18 x 16 x 8 cm.
- Al corte se observa un tumor renal localizado en el polo superior-medio, de 5,5 cm.



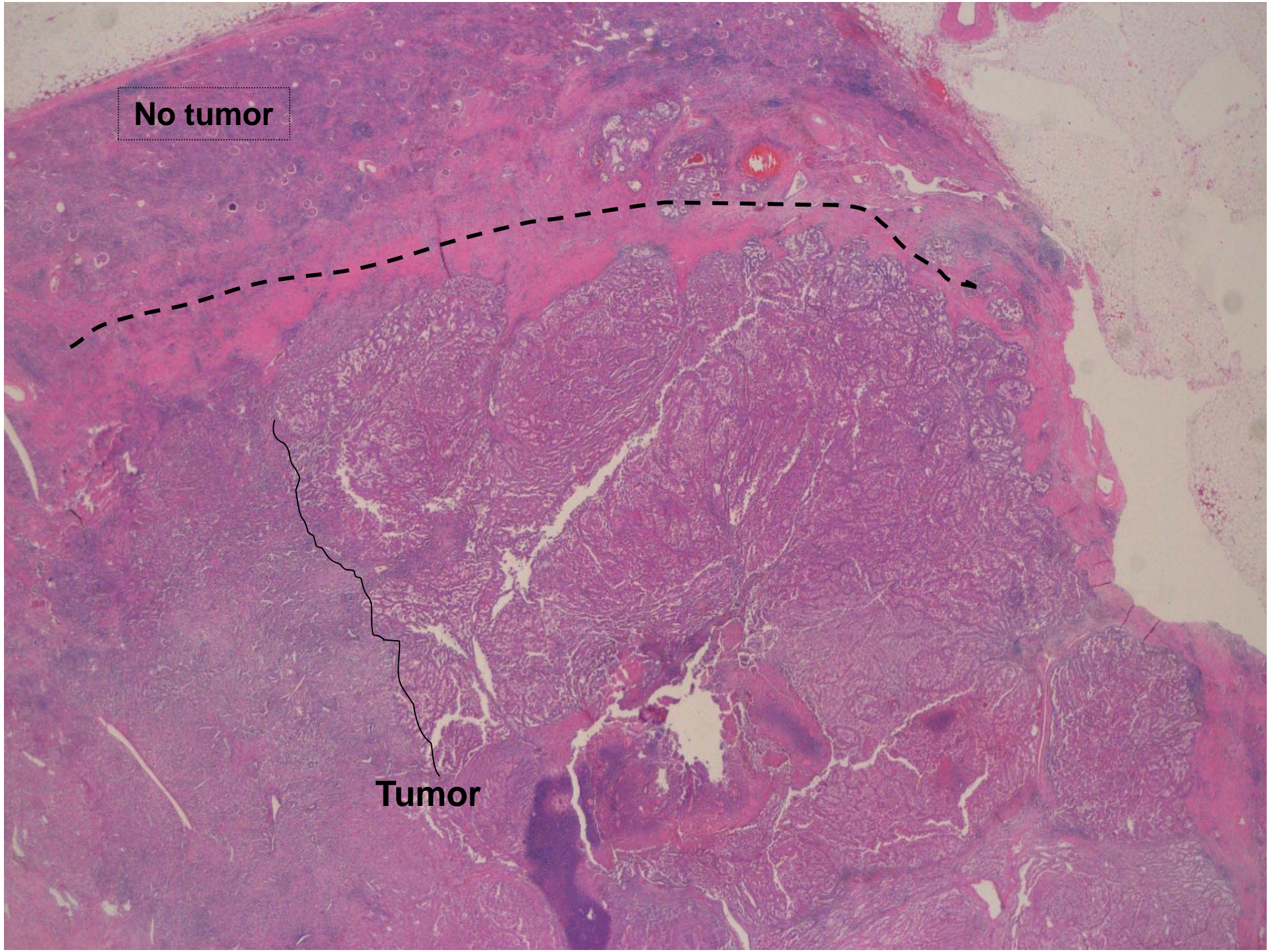
Descripción macroscópica

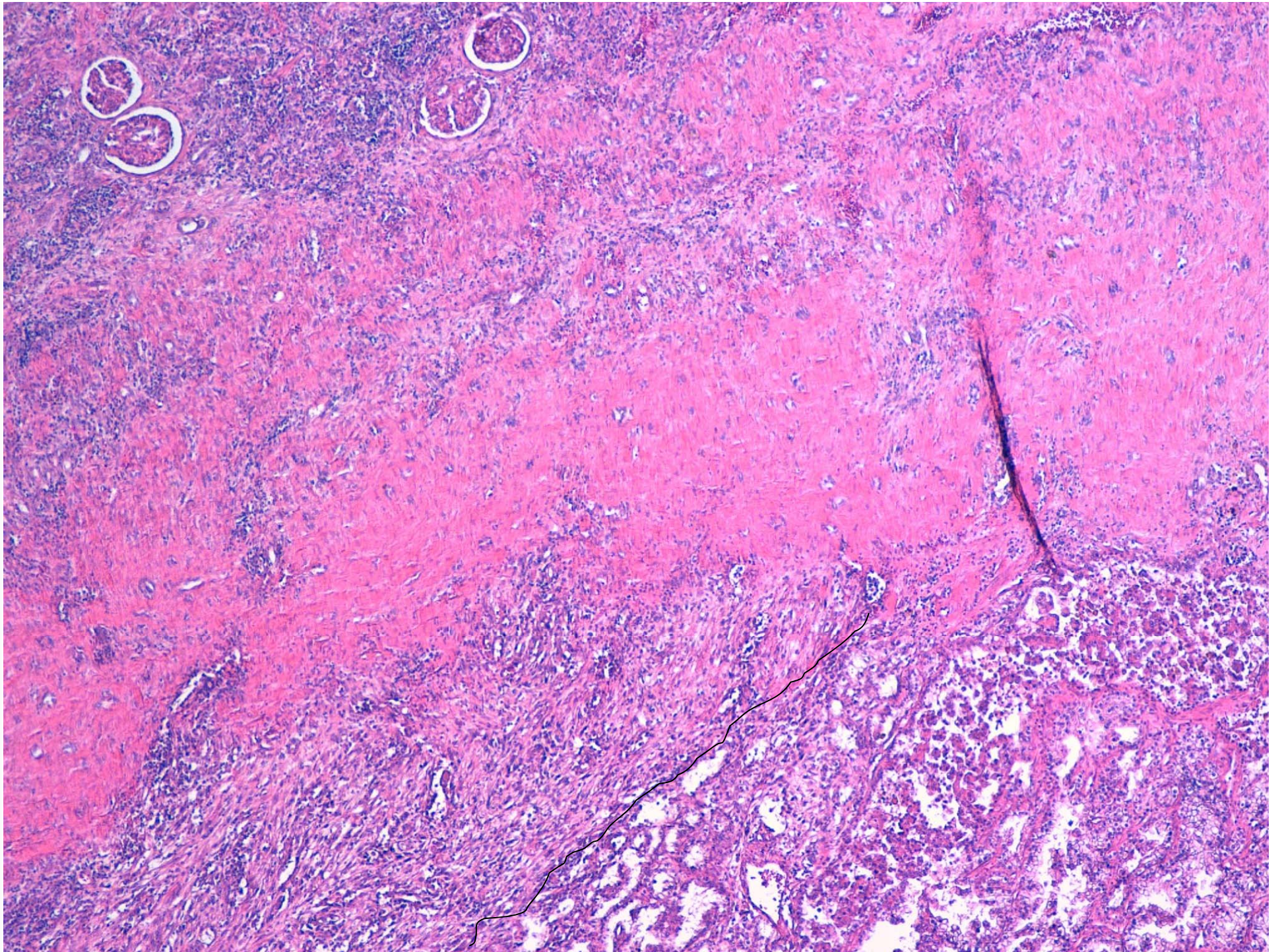
- DIFERENCIAMOS:
 - Zona de coloración anaranjada.
 - Zona blanquecina de consistencia firme.
- Focalmente necrosis y hemorragia.

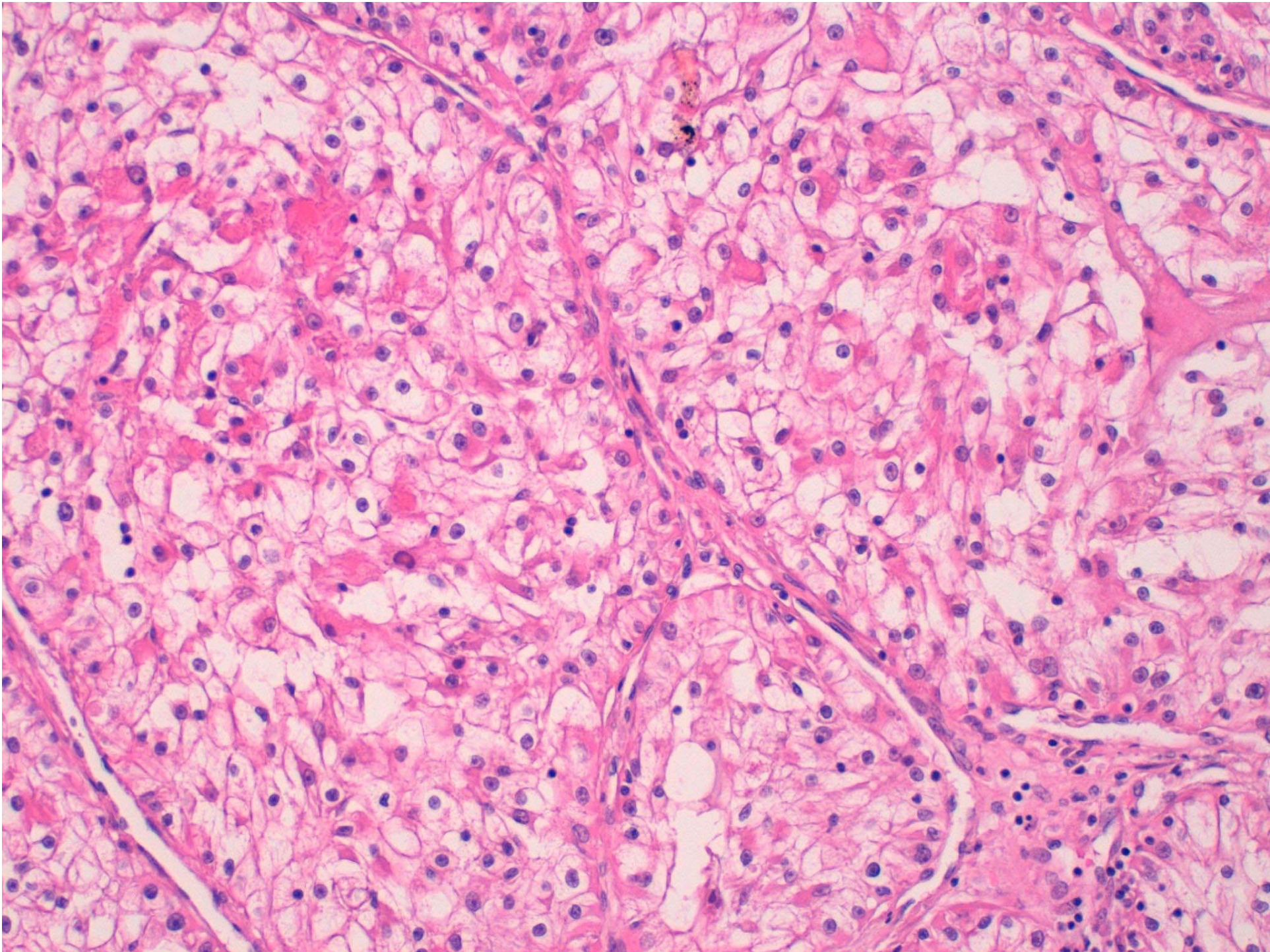


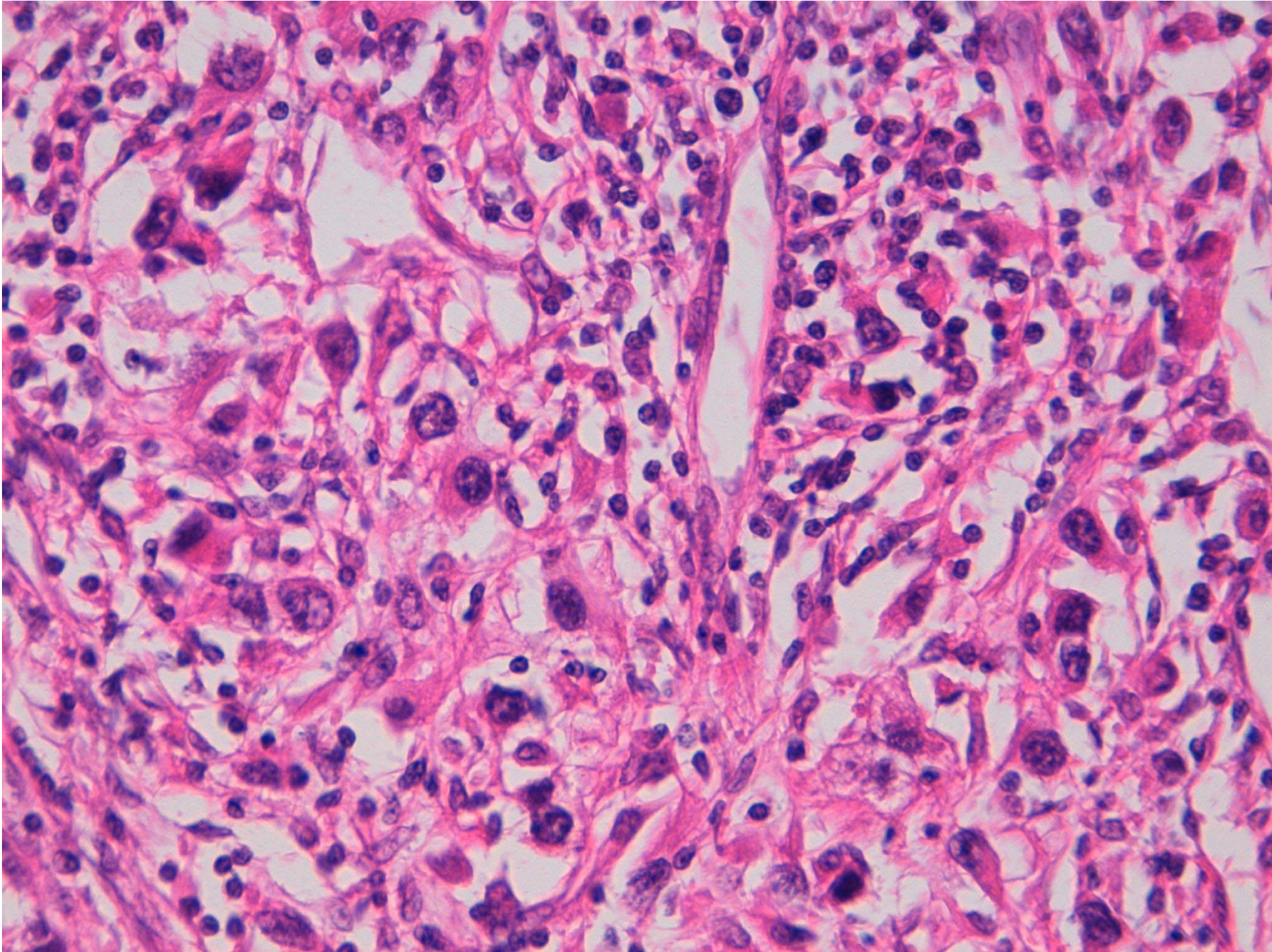
No tumor

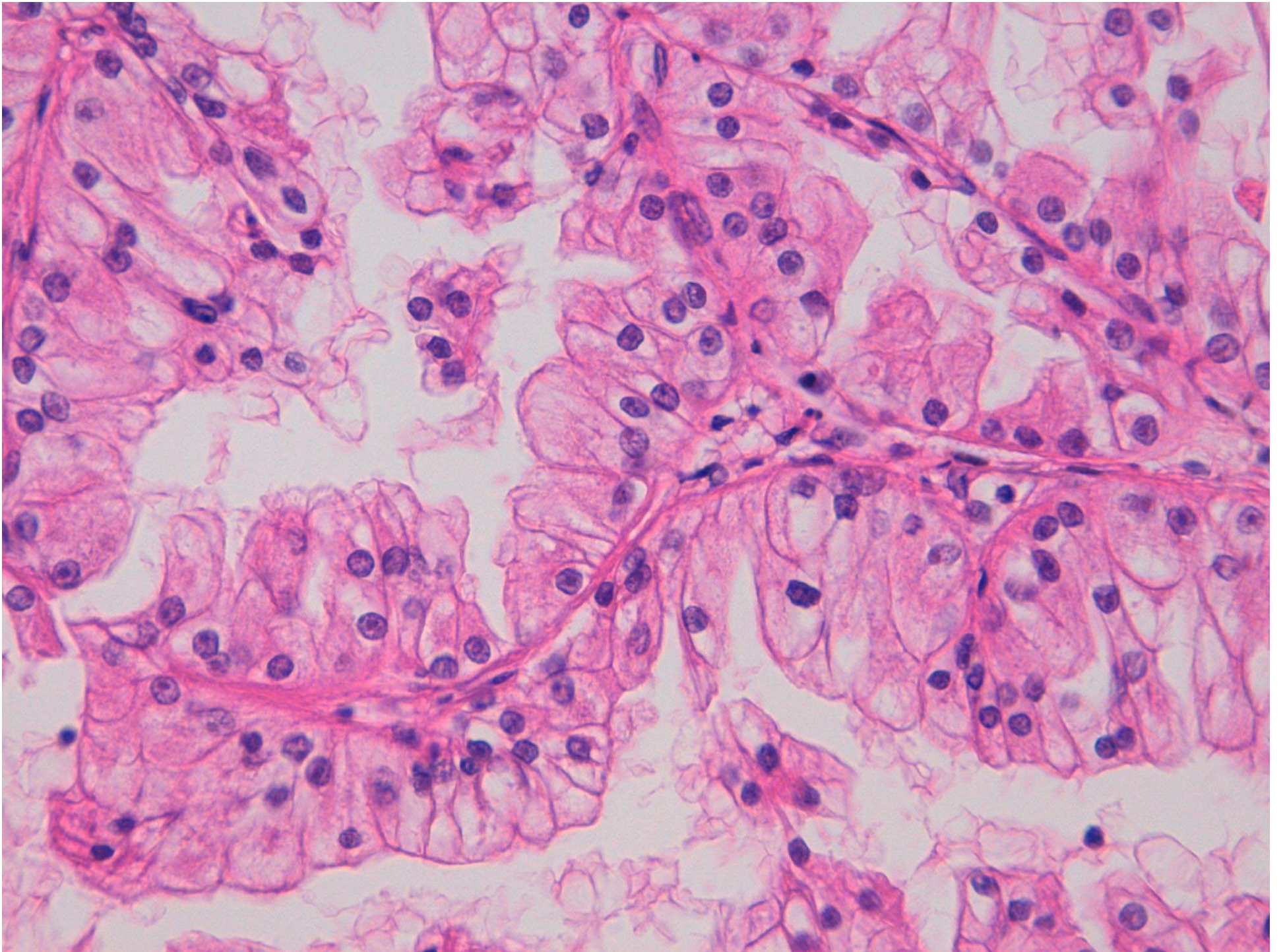
Tumor

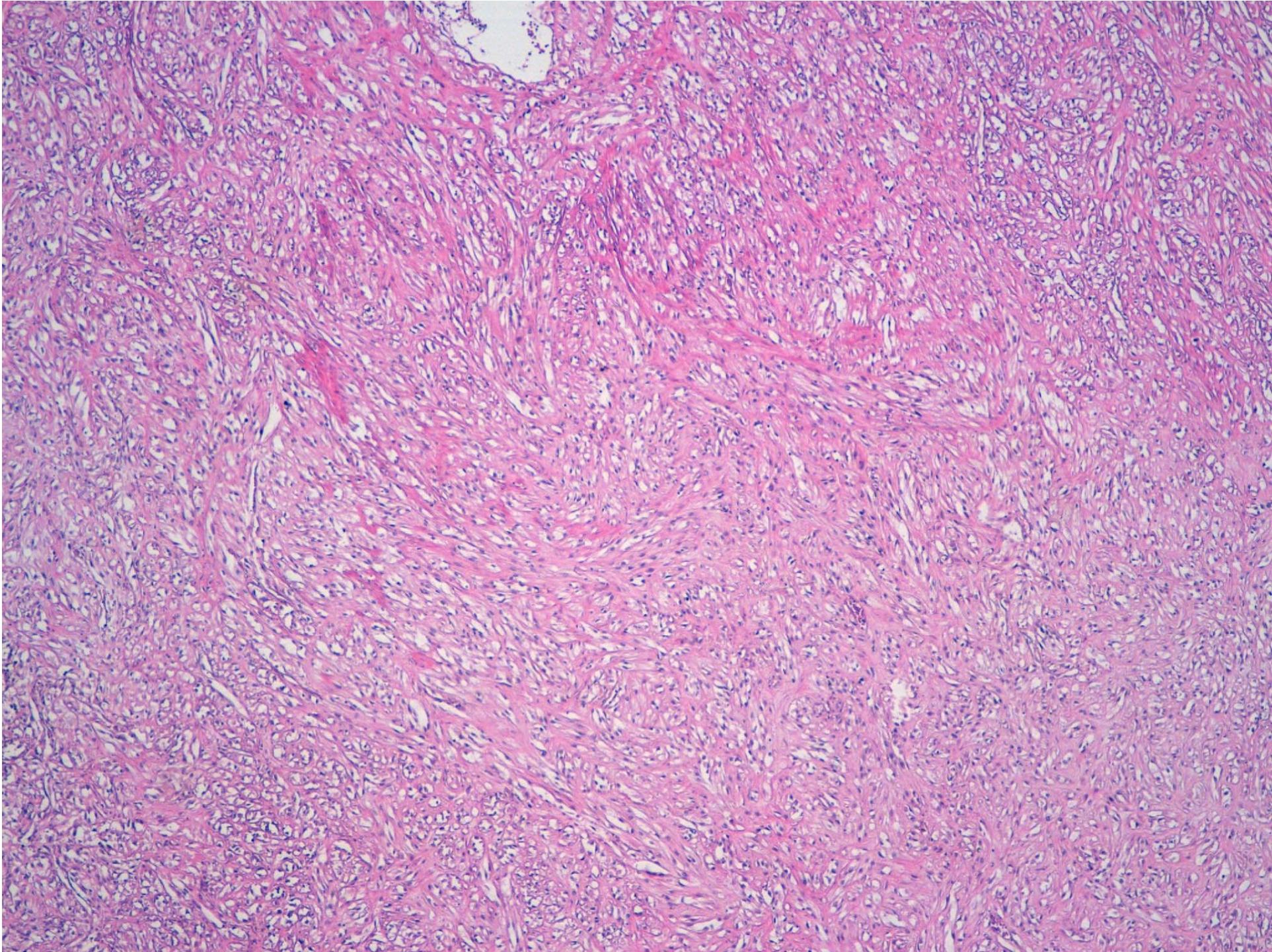






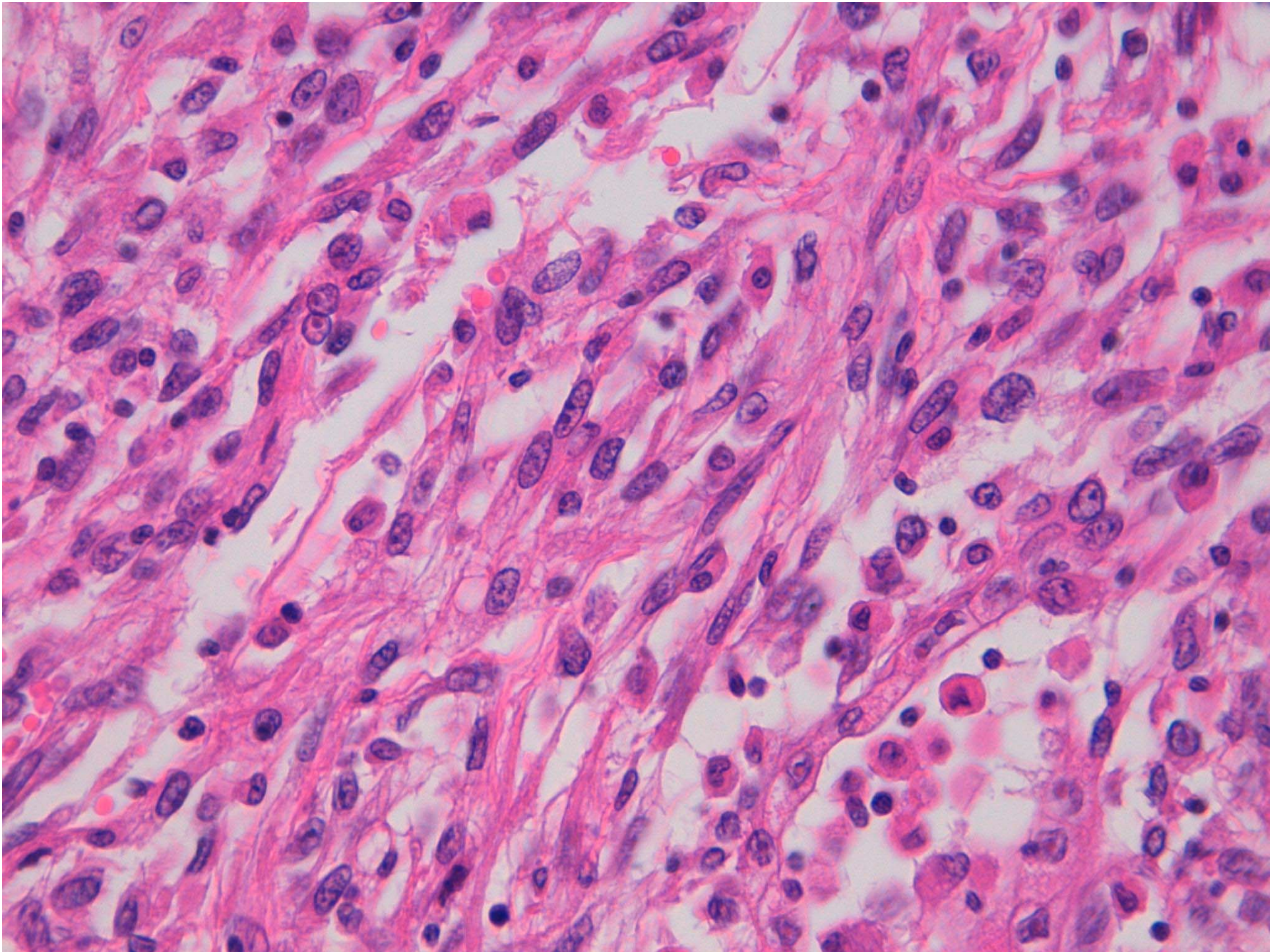




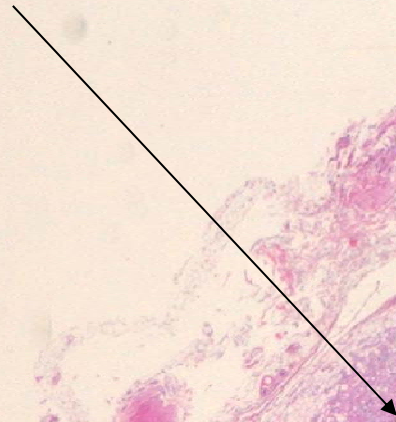




Frente de transformación del tumor de célula clara a sarcomatoide

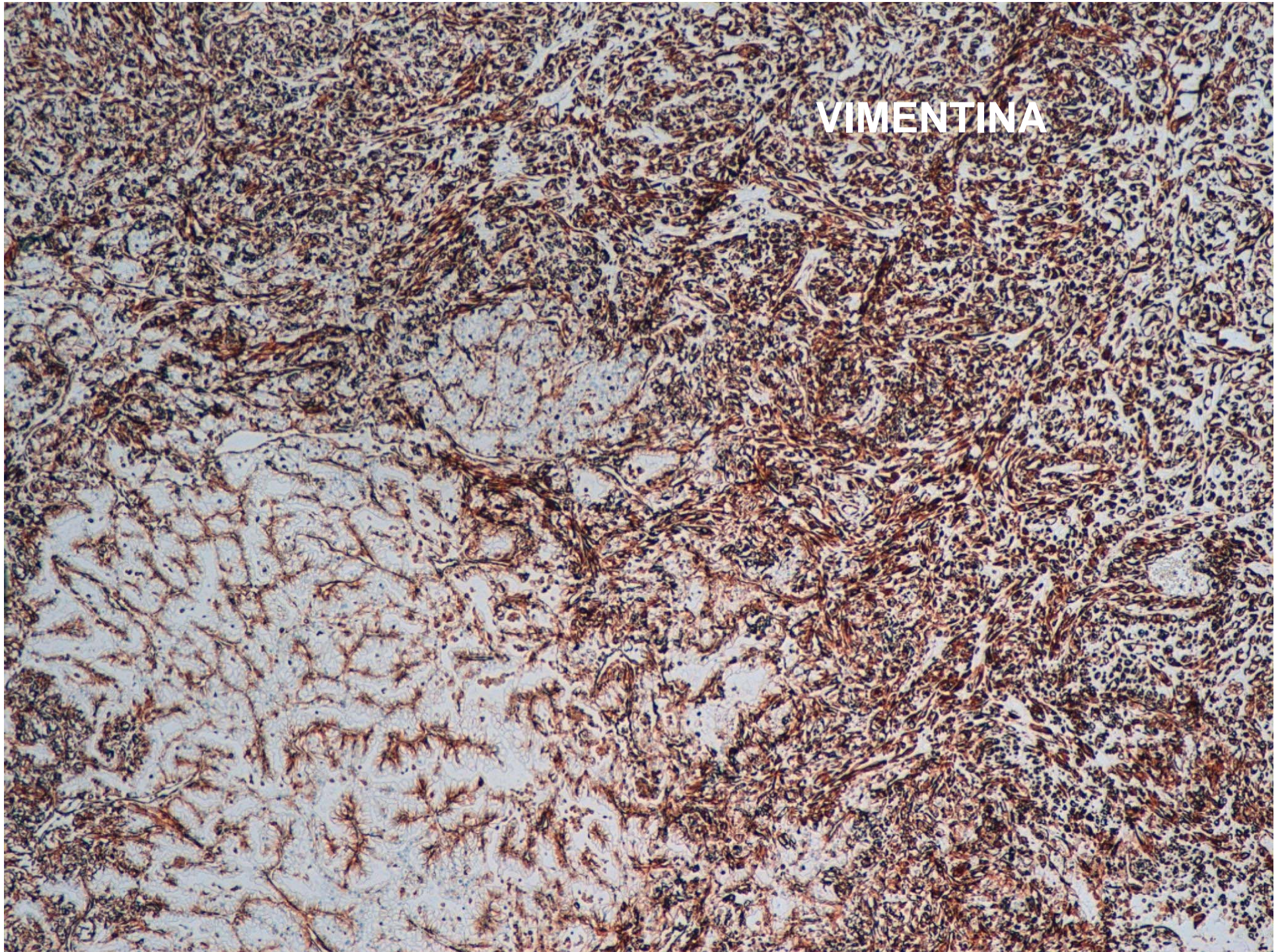


pT3



Invasión tumoral de la grasa perirrenal

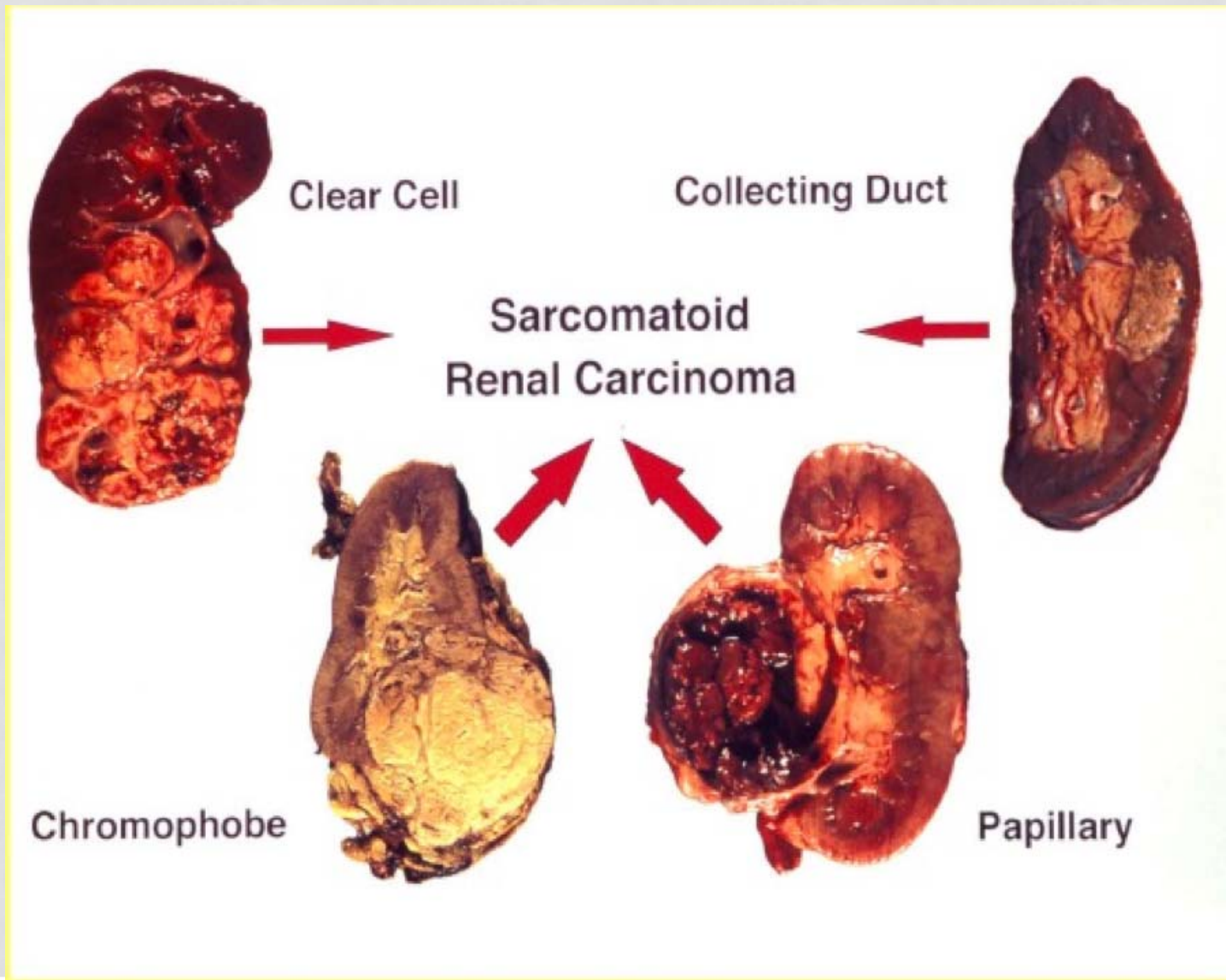
VIMENTINA



DIAGNOSTICO

- Carcinoma renal de células claras con desdiferenciación sarcomatoide (pT3a N1).

CARCINOMA RENAL- DESDIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE



HISTORIA CARCINOMA RENAL SARCOMATOIDE

- En la primera mitad del siglo XX, se consideraron como **sarcomas renales**.
- Más tarde se les denominó **carcinosarcomas** del riñón por su características comunes a los CCR.
- Eventualmente, fué considerado como una **entidad histológica propia**.
- Posteriormente, la **WHO, en 2004**, los definió como cualquier tipo histológico de CCR que contenga células fusiformes con alto grado de malignidad.
- Actualmente, se considera una forma desdiferenciada de cualquier subtipo histológico de carcinoma renal (RCC).

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

- Similitud morfológica con los sarcomas: patrón arremolinado, células fusiformes y atipia citológica.
- Tumor de alto grado: necrosis e invasión microvascular (90% y un 30%).
- El componente epitelial está presente de forma variable (1-100 %)(media 40-50%).
- Cualquier tipo histológico de CCR (en un 80% célula clara).
- A pesar de su asociación típica con los tumores de alto grado, puede aparecer también en tumores de bajo grado (Furhman 1-2) (Ro et al. 1987).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Los sarcomas renales primarios son extremadamente raros en adultos (menos del 1% de los tumores renales).
- Principalmente, leiomiomas. Contienen músculo liso (que raramente observamos en sRCCs).
- Marcadores clásicos de sarcoma como actina y desmina son infrecuentemente expresados en sRCCs.
- **Los sarcomas renales primarios no presentan áreas de ningún tipo de carcinoma renal clásico.**

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR

- Ha estado limitada por diversas razones:
 - Por haber realizado el estudio con la totalidad del tumor y no con solo la porción sarcomatoide.
 - La agresividad y rápida progresión de la enfermedad ha limitado el número de pacientes disponibles.
 - Al poder proceder de cualquier subtipo histológico, los estudios que combinan múltiples variedades histológicas son difíciles de interpretar.
 - Podría resultar beneficioso enfocar el estudio en un subtipo particular que presente desdiferenciación sarcomatoide.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR

- **Agresividad tumoral/ índice de proliferación:**

Kanamaru et al., (1999) Aumento de proliferación celular (Ki67) en componente sarcomatoide.

- **Alteraciones citogenéticas:**

Jiang et al (1998) Pérdidas cromosómicas: 13q (75%) y 4q (50%).

- **Expresión de proteínas:**

Factores angiogénicos (HIF, VEGF, ...) que mantienen su expresión en el componente sarcomatoide.

Expresión de c-KIT (sólo un 5% de casos).

- **Análisis mutacional:**

Oda et al (1995) mutaciones de p53 en el 79% del componente sarcomatoide.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Los tumores sarcomatoides cuando se presentan tienen un gran tamaño, de 9 a 10 cm.
- Los pacientes están sintomáticos(dolor abdominal, hematuria...)
- La incidencia de metástasis es muy elevada en su presentación.
- La localización de éstas es similar a la de los otros tumores renales: pulmón, huesos, ganglios, hígado y cerebro.
- En un 45%-84%, hay evidencia de enfermedad sistémica.

PRONÓSTICO

- Los pacientes con sRCC, tienen el peor pronóstico de todos los pacientes con tumor renal.
- La mayoría presentan una supervivencia de solo 4 - 9 meses tras el diagnóstico.
- Presentan peor pronóstico que aquellos otros pacientes con RCCs de alto grado.
- La presencia de características sarcomatoides son un factor predictor de poca supervivencia, confirmado en numerosos estudios.

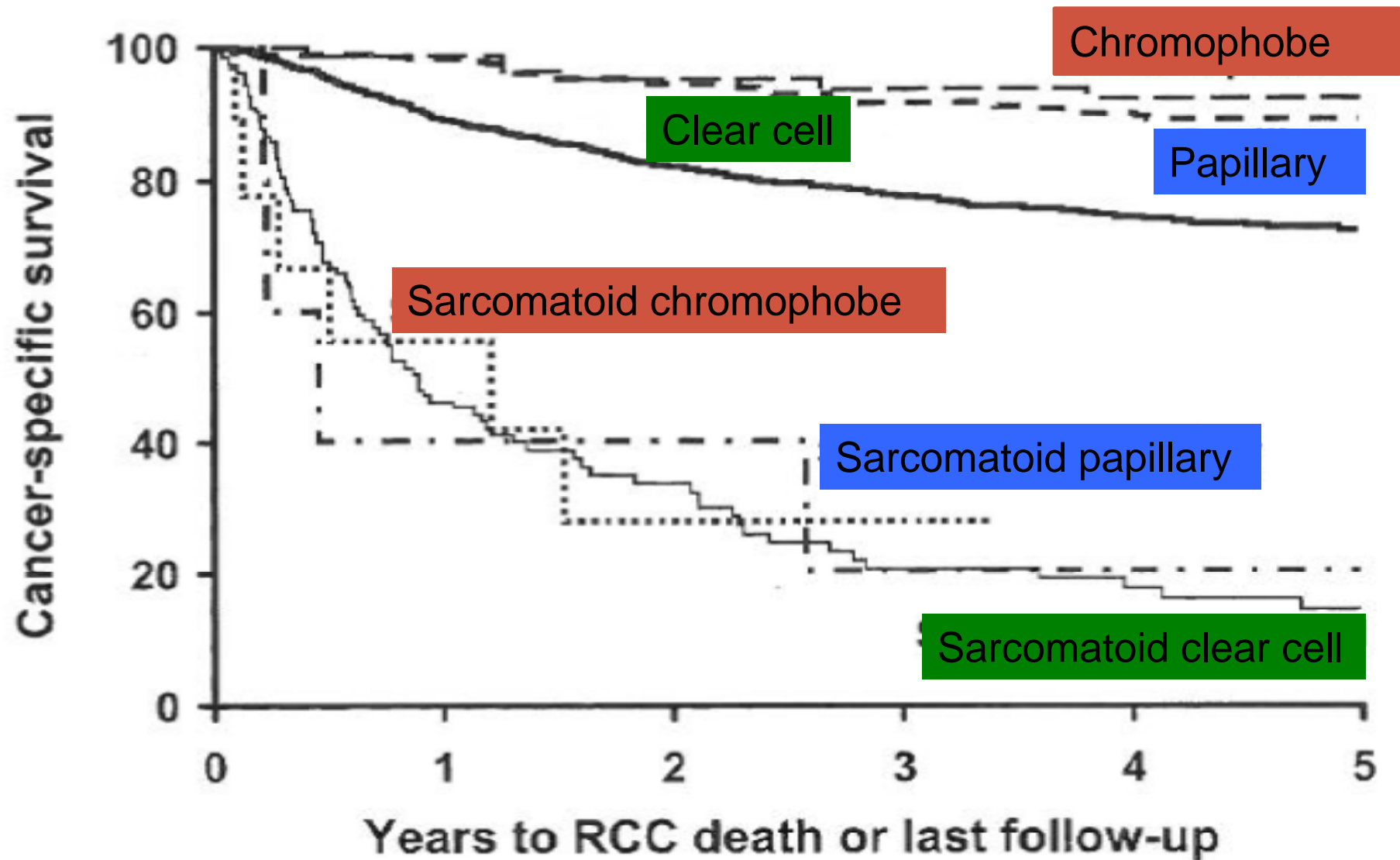


FIGURE 4. Cancer-specific survival for patients with clear cell (n = 1985), papillary (n = 270), and chromophobe (n = 103) RCC with and without a sarcomatoid component.

TRATAMIENTO

- No existe ningún método preoperatorio para determinar si un tumor renal es un sRCC.
- La nefrectomía sigue siendo el tratamiento estándar para los pacientes con un tumor renal localizado. Enfatizando la preservación del riñón cuando esto es posible.
- Es frecuente que estos tumores se asocien con una intensa reacción desmoplásica siendo necesaria la resección de órganos adyacentes.

TERAPIA SISTÉMICA

- En el momento del diagnóstico:
 - 30% presentan metástasis
 - 40% de los pacientes tratados recidivan.

Por tanto un alto porcentaje de pacientes con CCR requieren tratamiento sistémico.
- El CCR es resistente a los quimoterápicos tradicionales.
- Se han buscado otros abordajes terapéuticos basados en la **modulación inmunitaria**.
- El mejor conocimiento de la biología del CCR ha permitido los **tratamientos dirigidos a dianas**.

CONCLUSIONES

- El sRCC es una importante entidad ya que puede acontecer en un 10%-20% de pacientes con enfermedad avanzada.
- Sigue siendo el mayor contribuidor de mortalidad en el RCC.
- El componente sarcomatoide puede representar:
 - Un clon terminal desdiferenciado procedente de cualquiera de los subtipos histológicos de RCC.
 - O derivar de un clon completamente independiente.

Sarcomatoid carcinoma represents a complete phenotype with various pathways of epithelial mesenchymal transition

Chang Ohk Sung,¹ Hannah Choi,² Keun-Woo Lee,³ Seok-Hyung Kim³

Sarcomatoid carcinoma (SC) seems to be an irreversible and permanent change in the epithelial–mesenchymal transition (EMT) with complete EMT phenotypes.

TRANSICION EPITELIO-MESENQUIMA (TEM)

- Rasgo característico de las células en proliferación.
- Normal en desarrollo embrionario, silente en el adulto.
- Reactivación: fibrosis y metástasis tumoral.

- Se reprimen los genes que codifican las uniones adherentes.
- Pérdida de la polaridad ápico-basal de la célula.
- Cambios en el citoesqueleto.
- Desorganización de la membrana basal.

- Las células se desprenden al torrente circulatorio y migran a través de los vasos sanguíneos o linfáticos.
- Si la célula sobrevive a este viaje, atacará al endotelio para extravasarse y originar un tumor metastásico.
- TEM genera stem cells, cuando es inducida en células epiteliales de la mama, exhibiendo en su superficie celular marcadores similares a los de las células cancer stem cell como CD44.
- Por tanto, la TEM no solo daría lugar a células cancerígenas con aumento de la motilidad y la capacidad de invasión necesarias en la metástasis.
- Dotaría también a estas células de capacidad de autoreplicación necesaria para el establecimiento de tumores secundarios.

The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells

Sendurai A. Mani,^{1,3,10,*} Wenjun Guo,^{1,10} Mai-Jing Liao,^{1,10} Elinor Ng. Eaton,¹ Ayyakkannu Ayyanan,⁴ Alicia Y. Zhou,^{1,2} Mary Brooks,¹ Ferenc Reinhard,¹ Cheng Cheng Zhang,¹ Michail Shipitsin,^{5,6} Lauren L. Campbell,^{5,7} Kornelia Polyak,^{5,6,7} Cathrin Brisken,⁴ Jing Yang,⁸ and Robert A. Weinberg^{1,2,9,*}

¹Whitehead Institute for Biomedical Research, 9 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142, USA

²Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA

³Department of Molecular Pathology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 7435 Fannin Street, Houston, TX 77054, USA

⁴Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), ISREC - Swiss Institute for Experimental Cancer Research, NCCR Molecular Oncology, CH-1066 Epalinges, Switzerland

⁵Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02115, USA

⁶Department of Medicine

⁷Program in Biological and Biomedical Sciences

Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

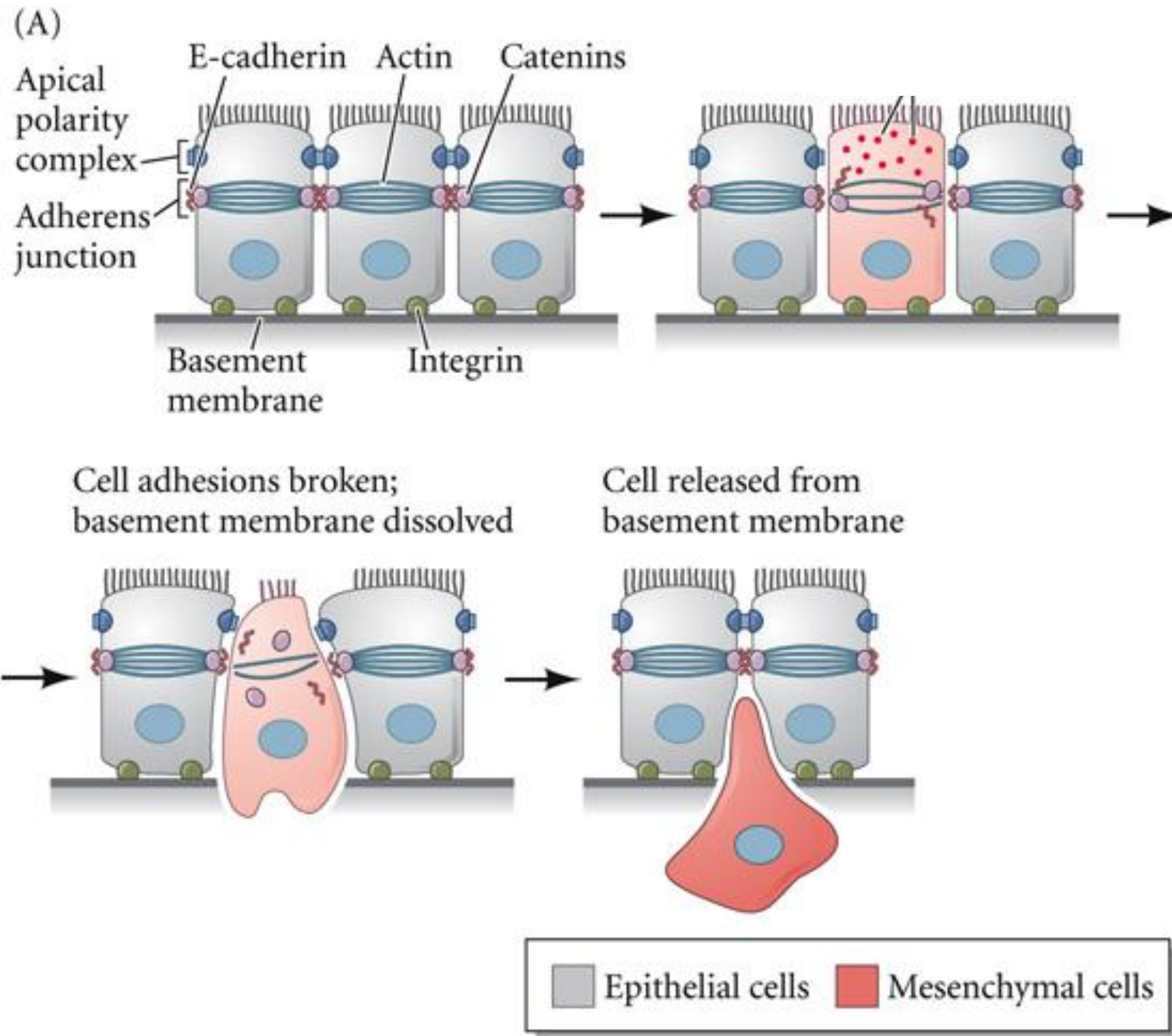
⁸Department of Pharmacology and Pediatrics, University of California, San Diego, School of Medicine, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0636, USA

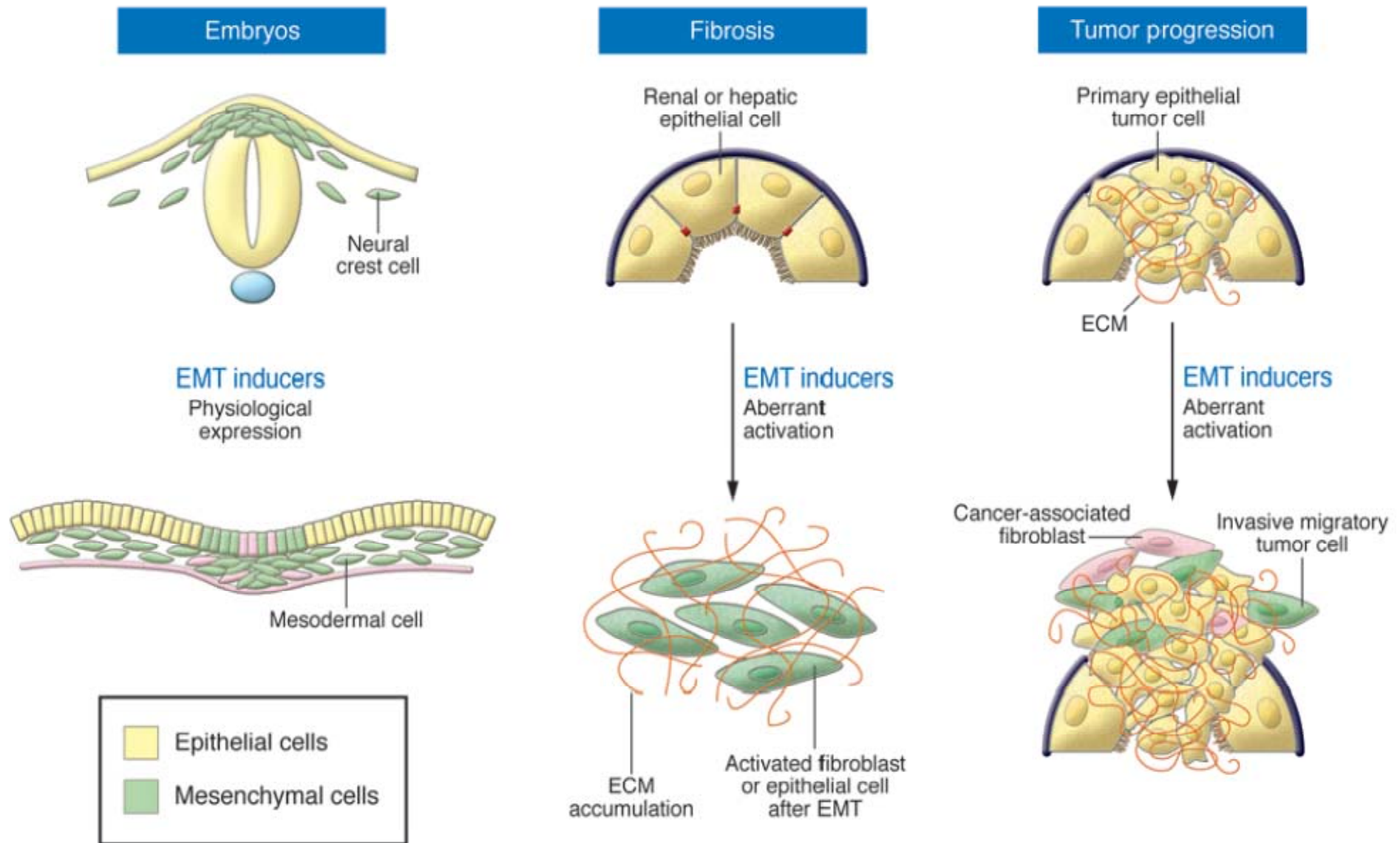
⁹Ludwig Center for Molecular Oncology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA

¹⁰These authors contributed equally to this work.

*Correspondence: weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.), smani@mdanderson.org (S.A.M.)

DOI 10.1016/j.cell.2008.03.027





- El mesodermo deriva del ectodermo por TEM, las células de la cresta neural derivan del tubo neural también por TEM.

Sarcomatoid carcinoma represents a complete phenotype with various pathways of epithelial mesenchymal transition

Chang Ohk Sung,¹ Hannah Choi,² Keun-Woo Lee,³ Seok-Hyung Kim³

Sarcomatoid carcinoma (SC) seems to be an irreversible and permanent change in the epithelial–mesenchymal transition (EMT) with complete EMT phenotypes.



GRACIAS