

Cáncer renal de células claras con patrón sarcomatoide asociado a metástasis gingival. Reporte de caso y revisión de la literatura

*Clear-cell carcinoma with sarcomatoid pattern, associated with gingival metastasis.
Case report and review of the literature*

Yeniseik D. Cortés-Vázquez^{1*}, Arantxa R. Cortés-Vázquez², Alejandro Priego-Niño³, Elieser Fernández-Vivar¹, Fernando Silva-Bravo⁴ y Claudia Gutiérrez-Quiróz⁵

¹Servicio de Urología, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla; ²Servicio de Cirugía General, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ³Servicio de Urología, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla; ⁴Servicio de Oncología, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla; ⁵Departamento de Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla. México

Resumen

Antecedentes: El cáncer renal con diferenciación sarcomatoide confiere un pronóstico sombrío por su evolución metastásica; a mucosa oral corresponde menos del 1%. **Caso clínico:** Mujer de 66 años, tumor dependiente de riñón izquierdo con reporte de patología de cáncer renal de células claras patrón sarcomatoide, tumor gingival en maxilar izquierdo, biopsia con metástasis de células claras sarcomatoide. Recibió radioterapia local. Progresó con metástasis a sistema nervioso central, pulmonar, mediastinal y suprarrenal. **Conclusiones:** La presentación clínica de tumores renales en la mucosa oral es rara. La presencia de diferenciación sarcomatoide implica un reto terapéutico por la respuesta a las terapias sistémicas existentes. Los avances en fármacos con actividad inmunitaria podrían mejorar las tasas de respuesta.

Palabras clave: Cáncer renal. Inmunohistoquímica. Sarcomatoide. Terapia sistémica.

Abstract

Background: The renal carcinoma with sarcomatoid differentiation confers a poor prognosis due to its metastatic evolution, less than 1% corresponds to oral mucosa. **Case report:** 66 year old female, left kidney tumor, with pathology report clear cell renal carcinoma, with sarcomatoid pattern, gingival tumor in the left maxilla, biopsy with sarcomatoid metastases, received local radiotherapy. It progressed with metastases to the central nervous system, pulmonary, mediastinal and adrenal. **Conclusions:** The clinical presentation of kidney tumors in oral mucosa is rare, the presence of sarcomatoid differentiation implies a therapeutic challenge due to the response to existing systemic therapies, advances in drugs with immunological activity could improve response rates.

Key words: Renal carcinoma. Immunohistochemistry. Sarcomatoid. Systemic therapy.

Correspondencia:

*Yeniseik D. Cortés-Vázquez

2 Norte 2004

Col. Centro

C.P. 72000, Puebla, Pue., México

E-mail: delhicortes@gmail.com

0009-7411/© 2020 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 31-07-2019

Fecha de aceptación: 03-04-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001459

Cir Cir. 2020;88(S1):54-58

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Introducción

El cáncer renal representa el 3% de las neoplasias malignas en adultos, y de estas, el 80-90% de los casos corresponden a histología de células claras, el 10-15% papilar (70% de tipo 1) y solo el 4-5% cromófobo¹. Actualmente, la presentación de un patrón sarcomatoide no se considera una afección distinta, ya que puede formar parte de todos los tipos histológicos hasta en un 5-7%; debido a esto, la mayoría de los casos con patrón sarcomatoide son tumores con histología de células claras, con un alto grado nuclear. Suelen tener una presentación agresiva, rápidamente progresiva, con una sobrevida global de 4-12 meses, y no existen alternativas que ofrezcan buenos resultados terapéuticos.

Caso clínico

Mujer de 66 años con dolor en el flanco izquierdo, pérdida de peso no cuantificada. Se realizó tomografía computada (TC) abdominal, con reporte de tumor dependiente de riñón izquierdo. Se realizó nefrectomía radical izquierda con reporte histopatológico de carcinoma de células renales Fuhrman IV, con patrón sarcomatoide (Fig. 1). A los 6 meses presentó un aumento de volumen en la región maxilar izquierda que ocupaba tejidos blandos; se realizó biopsia de la lesión en la encía, con reporte histopatológico de metástasis de carcinoma de células claras (Fig. 2), y recibió radioterapia en la región maxilar a dosis de 30 Gy. La TC mostró un tumor en el lóbulo parietal izquierdo con realce al medio de contraste, de 10 x 9.5 mm, con edema perilesional (Fig. 3); región maxilar con imagen sugestiva de lesión en partes blandas, sin compromiso óseo (Fig. 4); tórax con múltiples lesiones a nivel del mediastino y en el parénquima pulmonar de manera bilateral, la de mayor tamaño de 20.8 mm (Fig. 5); abdomen con glándula suprarrenal izquierda de características heterogéneas, con realce al medio de contraste, con lesión de aproximadamente 40 x 39 x 29 mm (Fig. 6). La gammagrafía ósea no mostró actividad metastásica ósea. A los 17 meses de seguimiento, la paciente se encuentra con un estado funcional ECOG 2, Karnofsky 60%, Motzer 1, Heng 1. Se otorgó radioterapia paliativa al sistema nervioso central (30 Gy), por no ser candidata a terapia sistémica debido a su mal estado funcional.

Discusión

El término «sarcomatoide» fue utilizado por Farrow, et al.³ debido a que se creía que estos tumores eran

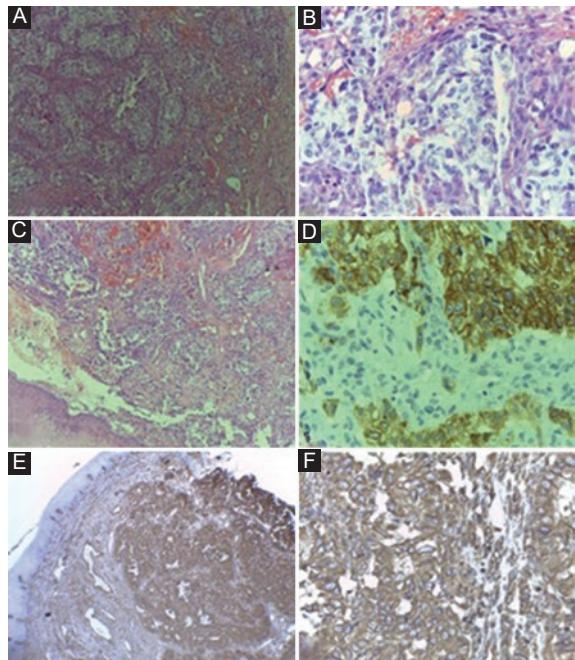


Figura 1. Patología de nefrectomía. **A** y **B:** células neoplásicas con patrón de células claras. **C:** células neoplásicas con patrón sólido fusocelular Fuhrman 4, eosinófilo, patrón sarcomatoide. **D:** Inmunohistoquímica citoqueratina positiva. **E:** Inmunohistoquímica CD 10 positiva. **F:** Inmunohistoquímica vimentina positiva.

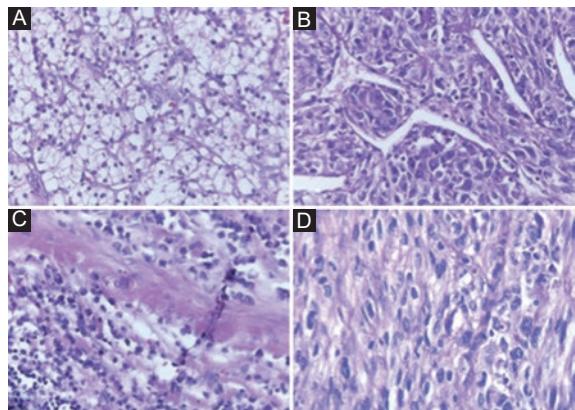


Figura 2. Patología de biopsia de encía. **A:** nidos de células neoplásicas con patrón sólido. Las células muestran un citoplasma claro y un núcleo excéntrico. **B:** células neoplásicas con núcleo fusocelular pleomórfico con citoplasma escaso y eosinófilo, patrón sarcomatoide. **C:** acercamiento de estos grupos de células con citoplasma claro y sarcomatoide. **D:** nidos de células neoplásicas con patrón sarcomatoide.

una transformación metaplásica del carcinoma, por lo que inicialmente se consideraron una afección distinta con un comportamiento altamente agresivo. En la actualidad se conoce que puede estar presente en cualquier subtipo de carcinoma renal y ya no se considera un subtipo patológico, sino una característica

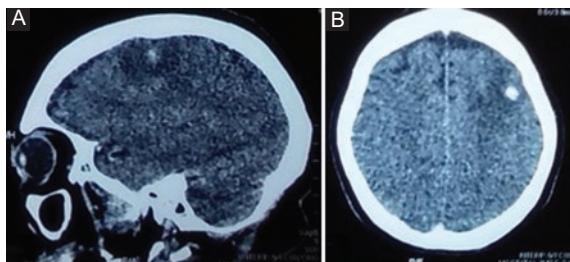


Figura 3. Tomografía computada de cráneo en la que se observa una lesión parietal izquierda de 10 x 9.5 mm, con realce tras la administración de medio de contraste, con importante edema perilesional. **A:** corte sagital. **B:** corte axial.

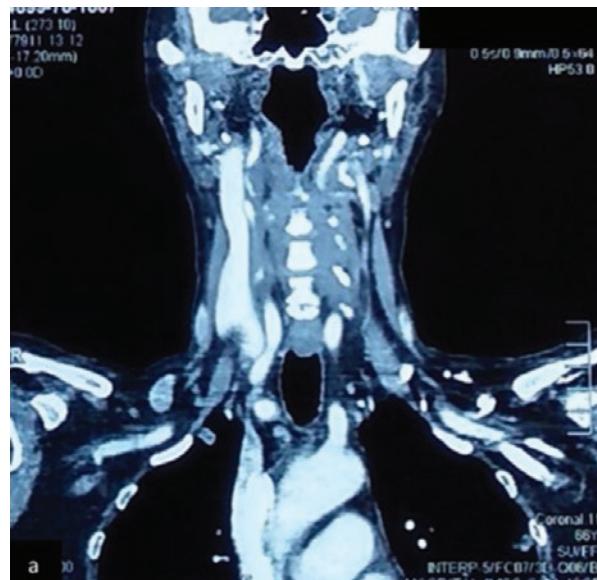


Figura 4. Tomografía computada de cuello. Corte coronal, sin evidencia de lesión ósea ni de tejidos blandos.

histológica específica, correspondiendo hasta en un 79-80% a células claras, un 7% a cromófobos, un 4-8% a papilares y un 2-4% sin clasificar; solo el 3% corresponde a sarcomatoide puro².

La transformación sarcomatoide contiene ambos componentes, epiteliales y mesenquimales, lo cual la diferencia de un sarcoma renal; se caracteriza por un patón de crecimiento transformador de neoplasia epitelial en células en forma de huso, con células gigantes que semejan al sarcoma^{2,4,5}. Se considera una diferenciación por la pérdida de características epiteliales que presenta el carcinoma renal. Se ha demostrado la sobreexpresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) en estos pacientes, la cual se asocia a un grado nuclear más alto y necrosis en los tumores. Se han encontrado casos de patrones hereditarios con alteración en los genes de la fumarato hidratasa y

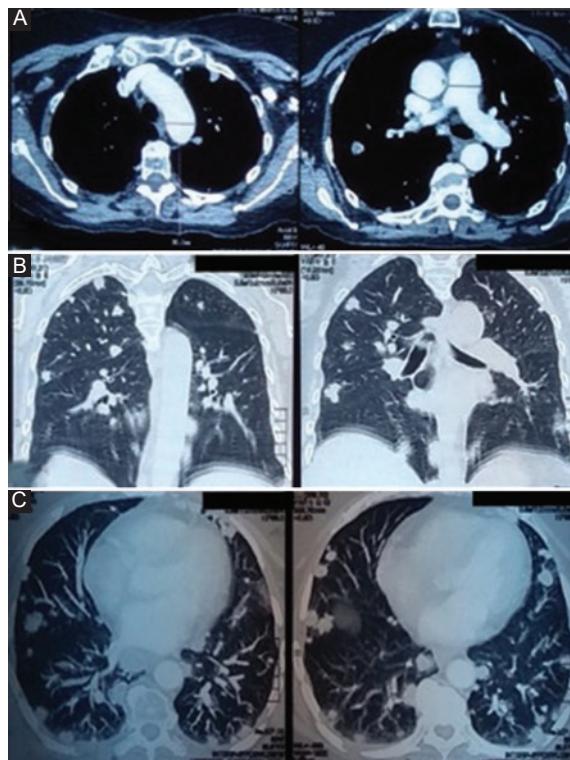


Figura 5. Tomografía computada de tórax. **A:** corte axial a nivel del mediastino en el que se observa una lesión metastásica. **B:** corte coronal, ventana pulmonar, que muestra múltiples lesiones metastásicas en ambos hemitórax. **C:** corte axial, ventana pulmonar, con presencia de múltiples lesiones metastásicas.



Figura 6. Tomografía computada de abdomen. **A:** corte axial en el que se observa una lesión en la glándula suprarrenal izquierda. **B:** corte coronal en el que se observa la glándula suprarrenal izquierda aumentada de dimensiones, heterogénea.

deficiencia de succinato deshidrogenasa. La inmuno-histoquímica desempeña un papel importante, pues al tener componentes mesenquimatoso y epitelial presentarán marcadores positivos a PAX8 (*paired box gene-8 protein*), vimentina (56-100%), queratinas y negativo a desmina^{6,7}.

Usualmente se presenta como enfermedad metastásica al momento del diagnóstico; los sitios más habituales son el hueso, el hígado y el pulmón, y el

sistema nervioso central. La diseminación a la mucosa oral es rara: alrededor del 1% de todos los casos de carcinoma renal, independientemente de la estirpe histológica.

El tratamiento quirúrgico sigue siendo el método de referencia en el manejo inicial, pero la agresividad de la patología hace difícil el diagnóstico en una etapa localizada, y aún existe discusión sobre el manejo con cirugía citorreductora. No se han realizado estudios sobre estos tumores en especial. El estudio CARME-NA mostró que no existe inferioridad de sunitinib inicial frente a nefrectomía seguida de sunitinib en la supervivencia global en pacientes con carcinoma de células renales, con 18.4 meses y 13.9 meses, respectivamente. Sin embargo, un metaanálisis de seguimiento reafirmó el beneficio en cuanto a supervivencia de la nefrectomía citorreductora en la era de las terapias dirigidas, tanto en tumores de células claras como en tumores de células no claras⁸, por lo que deben seleccionarse adecuadamente los pacientes para cada una de las opciones. Las variantes de los regímenes de terapia sistémica, incluidos quimioterapia e inmunoterapia, se han utilizado para el tratamiento del carcinoma de células renales sarcomatoide durante las últimas dos décadas. Aunque en algunos estudios con un pequeño número de pacientes han mostrado respuestas favorables, los resultados generales siguen siendo poco alentadores⁹. Las terapias sistémicas continúan siendo un desafío.

En 2014, Voss, et al.¹⁰ reportaron un análisis de 23 pacientes con carcinoma de células claras sarcomatoide (sRCC) e histología de células claras subyacentes del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Se evaluaron las tasas de respuesta a los inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus) y se reportó una mediana de sobrevida libre de progresión de 3.5 meses y una sobrevida global de 8.2 meses.

Michaelson, et al.¹¹ utilizaron una terapia de combinación con sunitinib más gemcitabina en el carcinoma de células renales metastásico en un ensayo de fase II, y la tasa de respuesta global fue del 26%, con una mediana de sobrevida libre de enfermedad de 5 meses, mientras que la mediana de la sobrevida global fue de 10 meses. Motzer, et al.¹² presentaron la combinación de nivolumab más ipilimumab, que demostró una tasa de respuesta objetiva en pacientes con menos del 1% de expresión de PD-L1 del 37% con nivolumab más ipilimumab y del 28% con sunitinib, mientras que en los pacientes con un 1% o más de expresión de PD-L1 la tasa de respuesta objetiva fue del 58% y el 22%, respectivamente. La supervivencia general

favorece a nivolumab más ipilimumab, con una tasa de supervivencia general a los 18 meses del 78% frente al 68% con sunitinib, en pacientes sin tratamiento previo con riesgo intermedio o pobre en carcinoma renal de células claras con características sarcomatoides.

Rini, et al.¹³ publicaron un ensayo realizado con pembrolizumab más axitinib frente a sunitinib para el carcinoma avanzado de células renales, en el cual los casos sarcomatoides fueron el 17.9 y el 18.4%, respectivamente, y obtuvieron una sobrevida global significativamente mayor en el grupo de pembrolizumab más axitinib.

La mayoría de los estudios muestran una supervivencia pobre entre los 5 y 12 meses, por lo que la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos continúa. Actualmente se están realizando ensayos clínicos que evalúan la inmunoterapia con bloqueadores PD-1/PD-L1 en el carcinoma renal metastásico¹⁴. El pembrolizumab, un anticuerpo dirigido contra PD-1 que ha sido aprobado para el cáncer colorrectal metastásico, podría ser empleado en estos pacientes por su desarrollo inmunitario antes comentado. Rini, et al.¹⁵, de la Clínica Cleveland, presentaron en la Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology de 2019 el resumen de un ensayo con atezolizumab más bevacizumab para el cáncer renal de células claras metastásico sarcomatoide, con resultados alentadores en comparación con sunitinib en cuanto a sobrevida libre de progresión y sobrevida global, aún en espera de publicación de sus resultados finales.

Conclusiones

El cáncer renal carcinomatoide es poco frecuente y se asocia a mal pronóstico, con una evolución rápidamente progresiva. La presentación clínica como enfermedad metastásica al momento del diagnóstico no es rara, pero la afectación gingival solo ocurre en un 1%, lo cual puede favorecer el retraso en el diagnóstico o que se maneje como una patología benigna de mucosas, lo cual sugiere la importancia de realizar biopsias de las lesiones sospechosas de malignidad. Aún no contamos con una terapéutica eficaz para el manejo de este patrón histológico; no obstante, el empleo de terapias combinadas podría favorecer la sobrevida global de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol Focus*. 2019;75:799-810.
2. Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, Msiaouel P, Appleman L. Sarcomatoid renal cell carcinoma: population-based study of 879 patients. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17:447-53.
3. Farrow GM, Harrison Jr EG, Utz DC. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. *Cancer*. 1968;22:556-63.
4. Mouallem NE, Smith SC, Paul AK. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology and treatment advances. *Urol Oncol*. 2018;36:265-71.
5. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM, Srinivasan R. Sarcomatoid renal cell carcinoma: a comprehensive review of the biology and current treatment strategies. *Oncologist*. 2012;17:46-54.
6. Williamson SR. Renal cell carcinomas with a mesenchymal stromal component: what do we know so far? *Pathology*. 2019;51:453-62.
7. Yu W, Wang Y, Jiang Y, Zhang W, Li Y. Distinct immunophenotypes and prognostic factors in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation: a systematic study of 19 immunohistochemical markers in 42 cases. *BMC Cancer*. 2017;17:293-300.
8. Massari F, Di-Nunno V, Gatto L, Santoni M, Schiavina R, Cosmai L, et al. Should CARMENA really change our attitude towards cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis evaluating cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapy. *Targ Oncol*. 2018;13:705-14.
9. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, Pisters PW, Daliani D, Swanson AD, et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol*. 2002;167:65-70.
10. Voss MH, Bastos DA, Karlo CA, Ajeti A, Hakimi AA, Feldman DR, et al. Treatment outcome with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma with nonclear and sarcomatoid histologies. *Ann Oncol*. 2014;25:663-8.
11. Michaelson MD, McKay RR, Werner L, Atkins MB, Van-Allen EM, Olivier K-M, et al. Phase 2 trial of sunitinib and gemcitabine in patients with sarcomatoid and/or poor-risk metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015;121:3435-43.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén-Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:277-90.
13. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-27.
14. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, et al. Renal cell carcinoma with sarcomatoid features: finally new therapeutic hope? *Cancers*. 2019;11:422-6.
15. Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:2404-15.