

Artículo original

Original article

---

---

**CARCINOMA RENAL VARIEDAD SARCOMATOIDE.  
Hematoxilina-eosina, MIB 1 y ploidía celular como  
factores pronósticos****SARCOMATOID RENAL CELL CARCINOMA.  
H-E, MIB-1, cellular ploidy as prognostic factors**

---

**Dres. Molina, R.; Ciuffo, S.\*; Moralejo, G.; Kobelinsky, M.; Rodríguez, E.; Arra, A.\*; Gamboni, M.\*;  
Capuya, G.; Costa, M.**

---

**RESUMEN:** En nuestro Servicio se realizaron entre 1987 y 1997, 115 nefrectomías por carcinoma renal, de las cuales 7 (6%) presentaban la variedad histológica sarcomatoide. En 6 de los casos, el tumor había sobrepasado la cápsula renal, en el restante estaba confinado al parénquima renal; éste fue uno de los cuales en los que no se observó progresión de la enfermedad luego del tratamiento quirúrgico.

Llevamos a cabo estudios de morfología celular con hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica (MIB 1) y ploidía celular por medio de citometría de flujo, comparando en forma retrospectiva la evolución clínica de este tipo de tumor y la utilidad de los métodos empleados como factores pronósticos de progresión de la enfermedad.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, Nº 2, Pág. 83, 1999)

---

**Palabras clave:** Carcinoma renal; Factores pronósticos; MIB 1; Ploidía celular.

---

**SUMMARY:** Between 1987 and 1997 our Service performed 115 nephrectomies on patients with renal cell carcinomas, seven of which presented sarcomatoid variant. In six of them, the tumor had exceeded the renal capsule. In the other one, the tumor was confined to the renal parenchyma, being this one in which progression of the disease wasn't noticed after the surgery.

The cases were studied through cellular morphology in H-E stained slides, cellular ploidy with flow cytometry comparing, in retrospective style, the clinical evolution of this type of tumor.

The utility of the applied methods as prognostic factors of disease was evaluated.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, Nº 2, Pág. 83, 1999)

---

**Key words:** Renal cell carcinoma; Prognostic factors; MIB-1; Cellular ploidy.

---

---

\* Servicio de Anatomía Patológica, y Servicio de Urología.

Policlínica Bancaria, Buenos Aires

Av. Gaona 2197, (1416) Buenos Aires, Argentina

Tel. 4586-888 - Int. 8631

---

**INTRODUCCION**

---

El carcinoma de células renales sarcomatoide es un raro tumor de parénquima renal, llamado también carcinoma de células fusiformes, carcinoma anaplásico o

carcinosarcoma. Comprende cerca del 1% de los tumores renales del adulto. En él existe la presencia de células típicas de carcinoma de células renales asociadas con un componente sarcomatoso<sup>(1)</sup>.

La primera serie fue publicada por *Farrow y col.* en 1968, quienes de 2.100 nefrectomías por tumor renal encontraron 43 casos (1,8%) de esta variedad histológica<sup>(1)</sup>.

En series posteriores, *Tomera, Bertoni, Rojy y Avishay Sella* comunicaron porcentajes que oscilan entre el 1% y 6,5%<sup>(2-4)</sup>.

En la literatura nacional fueron publicados en la *Revista Argentina de Urología*, en 1973 y 1984, dos observaciones de carcinoma sarcomatoide de riñón, aportadas por *Murray y col.* y *Singer y col.*<sup>(5,6)</sup>.

Microscópicamente tienen color blanquecino, de apariencia fibrosa y bordes mal definidos, tendiendo a reemplazar rápidamente todo el órgano.

Desde el punto de vista histológico el tumor coexiste en un patrón bifásico de crecimiento, donde predominan las células fusadas o en huso, con marcado pleomorfismo, por lo que pueden simular sarcomas puros, como fibrohistiocitoma maligno, fibrosarcomas o angiosarcomas, y a la inversa, muchas veces es necesario realizar varios cortes para poder identificar el componente sarcomatoso<sup>(7)</sup>, que puede diferenciarse hacia cartílago, hueso y músculo esquelético<sup>(8)</sup>.

La apariencia morfológica del componente epitelial, identificable cuando está presente, está en relación con el origen túbulo proximal, al igual que el carcinoma de células renales convencional. Pero a veces pueden ser similares a carcinomas de ductos colectores<sup>(9)</sup>.

Clínicamente pueden presentarse de diferentes formas, pero lo más característico es la presencia de masa abdominal palpable.

Este patrón histológico se asocia con un alto grado de malignidad y pobre pronóstico<sup>(10)</sup>.

En este trabajo se presentan siete pacientes con diagnóstico de carcinoma renal sarcomatoide, y se analiza en forma retrospectiva la sobrevida de los mismos, evaluando la utilidad de la hematoxilina-eosina (HE), del MIB 1 y de la ploidía celular como factores pronósticos.

---

## MATERIAL Y METODOS

---

Entre 1987 y 1997 se realizaron en nuestro Servicio 115 nefrectomías por masa ocupante renal, de los cuales 7 (6%) presentaban la variedad celular sarcomatoide.

Evaluamos en ellos distribución por sexo, edad, presentación clínica, diámetro tumoral, estadio y sobrevida.

Se revisaron además los preparados histológicos teñidos con hematoxilina-eosina, de siete piezas de nefrectomía con carcinoma de células renales variedad sarcomatoide, cuantificando el componente epitelial y el sarcomatoso, así como también la presencia de necrosis.

Todos ellos se inmunomarcaron por el método de

estreptovidina biotina peroxidasa para el anticuerpo monoclonal MIB-1 (ki 67 en parafina), marcador de proliferación celular, usando olla a presión y horno a microondas para la recuperación antigénica.

A nivel histológico la positividad para este antisero se evaluó por un score en el que se estimó la cantidad de núcleos positivos (teñidos de color pardo) en 4 rangos de 1 a 25%, 26 a 50%, 51 a 75% y 76 a 100% y la intensidad de esa tinción en grados de 1 a 3.

Multiplicando cantidad de núcleos marcados por intensidad de la tinción, nos da un valor (índice de proliferación) al que se le asigna como de bajo índice de proliferación cuando es menor de 100 y de alto índice cuando es mayor de 100 (Fotos 1 y 2).

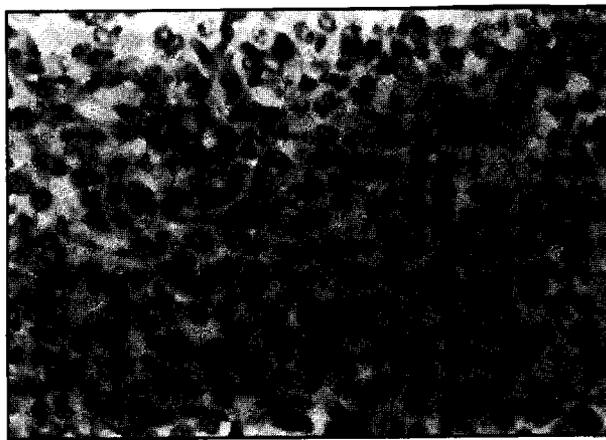


Foto 1

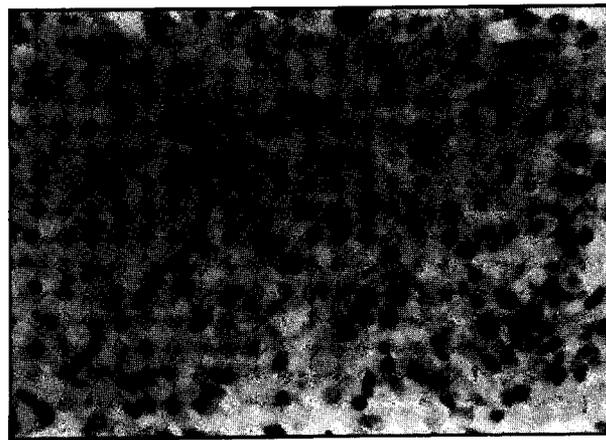


Foto 2

Para el estudio de ploidía y para el análisis del ciclo celular se realizaron cortes de 50 micrones de la muestra fijada en formol neutro e incluida en parafina. Dichos cortes fueron procesados hasta obtener una población de núcleos, que se marcaron con propidio iodado.

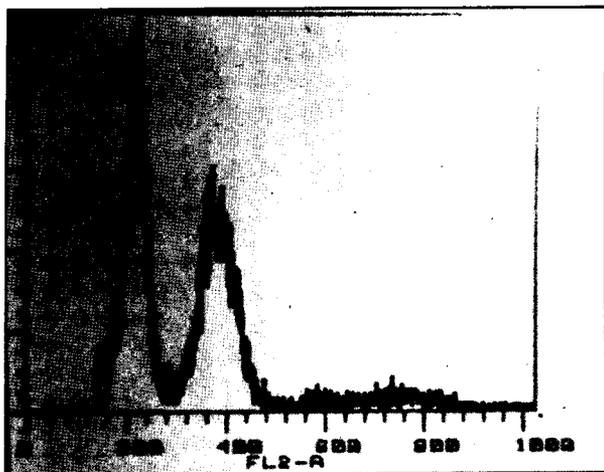


Foto 3

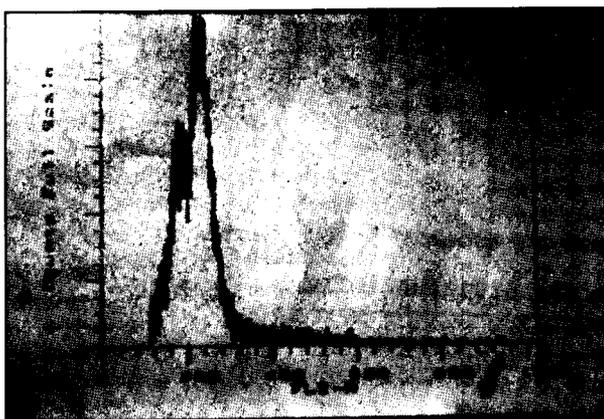


Foto 4

El análisis del contenido de ADN (ploidía) y del ciclo celular se realizó por citometría de flujo (*Facsan, Becton Dickinson, Cellfit Software*) (Fotos 3 y 4).

## RESULTADOS

Analizamos en forma retrospectiva 115 nefrectomías

Casos	HE	Necrosis	I.P.	Ploidía	Sobrevida	Estadio	
1	Epitelial	No	25 (25 x 1)	Bajo	Diploide	40 meses	1
2	Epitelial	No	50 (25 x 2)	Bajo	Diploide	36 meses	3
3	Mixto	Sí	50 (25 x 2)	Bajo	Diploide	15 meses	3
4	Sarcomatoide	Sí	150 (75 x 2)	Alto	Aneuploide	9 meses	4
5	Sarcomatoide	Sí	150 (50 x 3)	Alto	Aneuploide	10 meses	4
6	Sarcomatoide	Sí	150 (75 x 2)	Alto	Aneuploide	6 meses	4
7	Sarcomatoide	Sí	150 (50 x 3)	Alto	Aneuploide	12 meses	3

Tabla 1

por tumor renal realizadas en nuestro Servicio entre 1987 y 1997, de las cuales siete (6%) presentaron la variedad histológica sarcomatoide. De ellos, 6 fueron pacientes de sexo masculino y 1 de sexo femenino. La edad media de diagnóstico fue de 53,4 años, con rango de 27 a 77 años.

El cuadro clínico estaba dado por hematuria total en 2 pacientes, tumor en flanco abdominal en 2, dispepsia postprandial en 1, síndrome febril prolongado en 1 caso y en el paciente restante realizamos diagnóstico incidental en estudio ecográfico de rutina por prostatismo. La clínica iba asociada en varios casos con anemia, pérdida de peso y aumento de VSG.

Cuatro tumores se localizaban en el riñón derecho y los restantes en el izquierdo. Tres estaban en polo superior, uno en polo inferior, dos en polo superior y área mesorrenal y uno en polo inferior y área mesorrenal.

El diámetro tumoral oscilaba entre 6 y 15 cm de diámetro con una media de 10 cm.

Todos los pacientes recibieron como tratamiento primario nefrectomía radical.

Aplicamos para la estadificación la clasificación de *Robson*. Encontramos tres pacientes en estadio 4 (compromiso de órganos vecinos y metástasis a distancia), tres casos en estadio 3 (con invasión de grasa perirrenal y vasos) y en un paciente realizamos diagnóstico incidental con un estadio 1 (subcapsular).

La sobrevida de la mayoría de los casos fue desfavorable, ya que se evidenció progresión de su enfermedad y metástasis a distancia. En un paciente, al cual se le realizó diagnóstico precoz, no presentó progresión hasta 40 meses posteriores a la resección tumoral. En el restante se diagnosticó infiltración ósea a los 15 meses del tratamiento inicial, siendo tratado posteriormente con inmunoterapia con una sobrevida de tres años.

Empleando el método de inmunomarcación antes descripto, observamos que en tres pacientes el índice de proliferación con MIB-1 era menor de 100, correspondiendo este valor a un bajo índice de proliferación celular, coexistiendo con componente tumoral epitelial y sin presencia de necrosis (HE), siendo la sobrevida de dos de ellos de 40 y 36 meses respectivamente. En el restante el componente celular era mixto (epitelial y sarcomatoide) con presencia de necrosis y una supervivencia de 15 meses.

En el resto de los preparados marcados, el índice de proliferación celular fue alto (mayor de 100), con predominio de componente sarcomatoide y presencia de necrosis, correspondiendo a estos pacientes una sobrevida de 6, 9, 10 y 12 meses.

Los resultados obtenidos con citometría de flujo muestran 4 pacientes con componente aneuploide predominante, los cuales tuvieron menor sobrevida en comparación con los 3 casos restantes, en los cuales el componente mayoritario fue diploide. De ellos, 2 tuvieron mejor sobrevida (36 y 40 meses), siendo menor en el tercero (15 meses) (Tabla 1).

---

## DISCUSION

---

El carcinoma sarcomatoide de riñón representa del 1 al 6,5% de las neoplasias renales del adulto. Altamente maligno y con anaplasia marcada, asocia un componente epitelial típico de carcinoma de células renales con un patrón sarcomatoide<sup>(1)</sup>.

Histológicamente se observa la presencia de células fusiformes, cercanas a las típicas células de carcinoma renal. Muchas veces existe el predominio del componente sarcomatoide, por lo que se plantea el diagnóstico diferencial con histiocitoma fibroso maligno (el más frecuente), fibrosarcomas y angiosarcomas.

En estos casos el estudio ultramicroscópico permite realizar diagnóstico diferencial con estas neoplasias, ya que la presencia de uniones desmosómicas y membrana basal confirma su naturaleza epitelial<sup>(2,3,11)</sup>.

No está bien definido todavía si las células sarcomatoides proceden de una transformación metaplásica de las células del carcinoma o derivan del estroma, aunque estudios inmunohistoquímicos (anticitoqueratina, antígeno epitelial de membrana) y microscopia electrónica orientan hacia el origen epitelial<sup>(12)</sup>.

Clínicamente no difieren del resto de los carcinomas, aunque en el momento del diagnóstico suelen ser de gran tamaño, por lo que en muchos pacientes se identifica una masa en flanco durante la exploración clínica<sup>(1-3)</sup>.

Habitualmente son tumores de avanzado estadio al ser diagnosticados y con rápida diseminación metastásica, asociado con pobre pronóstico con una supervivencia término medio de 6,3 meses<sup>(1-3)</sup>.

En los últimos años se ha tratado de identificar factores que permitan predecir la evolutividad de esta variedad, aunque casi todos los autores consideran al carcinoma renal sarcomatoide como un elemento de mal pronóstico por sí mismo<sup>(13,14)</sup>. Para algunos, el más importante es el estadio patológico, observando mayor supervivencia en estadios más bajos. Para otros, es la presencia de áreas de necrosis en el patrón sarcomatoide<sup>(1-7,13)</sup>. *Bertoni y col.* no encuentran una clara influencia de este último parámetro y señalan que cuando el componente sarcomatoide es inferior al 5% parece co-

existir con mejor sobrevida, en concordancia con tumores de bajo estadio<sup>(3)</sup>.

El análisis de ADN con citometría de flujo en material desparafinado fue documentado en estudios de pronósticos de tumores sólidos. En el cáncer renal la proporción de tumores aneuploides (mal pronóstico) es del 40 al 50%, siendo el patrón diploide de mejor evolución<sup>(15-18)</sup>.

Este método mide el contenido de ADN, evaluando de esta forma ploidía celular. Se entiende por diploides aquellas células con número y composición normal de cromosomas, y aneuploides aquellas que tienen número anormal, ya sea por pérdidas (hipoploides) o ganancias (hiperploides) de cromosomas<sup>(15)</sup>.

También se intentó determinar pronóstico con el tamaño nuclear en asociación con el estadio tumoral, pero presenta el inconveniente de la subjetividad de la técnica<sup>(19)</sup>.

En nuestra serie (7 pacientes) utilizamos como factor pronóstico un anticuerpo monoclonal de proliferación celular (MIB 1), que nos permitió determinar aquellos casos que tenían bajo y alto índice de proliferación celular. Además, empleamos citometría de flujo para determinar ploidía y análisis de ciclo celular, en concordancia con HE para determinar morfología.

De 7 pacientes, en el 42,8% (3 casos) el índice de proliferación fue menor de 100; dos de los pacientes tuvieron mejor pronóstico, con un patrón predominantemente diploide, componente epitelial y sin necrosis, sin observarse progresión de su enfermedad hasta la actualidad (36 y 40 meses de seguimiento posteriores a la cirugía). En el restante, la supervivencia fue de 1 año y tres meses, con un patrón diploide, componente epitelial mixto y presencia de necrosis, lo que expresa una efectividad de las técnicas de MIB 1 y ploidía celular de un 70% aproximadamente.

En el 57,2% restante (4 casos) el índice de proliferación fue mayor de 100, todos con patrón aneuploide, componente sarcomatoide y necrosis. Todos presentaron, en el momento del diagnóstico, alto estadio patológico (3 y 4 de *Robson*), rápida progresión de su enfermedad y aparición de metástasis a distancia, con una supervivencia término medio de 10,4 meses. Es decir que, en los pacientes que tuvieron mala evolución, las tres técnicas utilizadas coincidieron en señalar su mal pronóstico.

---

## CONCLUSIONES

---

La técnica de hematoxina-eosina demostró ser el método predictivo más eficaz (100%).

El MIB-1 y la ploidía celular evidenciaron una eficacia del 85,7%.

El patrón histológico sarcomatoide se asocia con una pobre supervivencia, siendo por sí mismo de mal pronóstico.

Sólo aquellos pacientes con bajo estadio patológico en el momento del diagnóstico y mejor grado de diferenciación celular, al cual se le podría añadir patrón diploide y un valor menor de 100 de proliferación con MIB-1, según nuestra serie, tendrían mayor sobrevida.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Farrow, G. y col.: Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumor of the kidney in adults. *Cancer*, 22: 556, 1968.
2. Tomera, K. y col.: Sarcomatoid renal carcinoma. *J. Urol.*, 130: 657, 1983.
3. Bertoni, F. y col.: Sarcomatoid carcinoma of the kidney. *J. Urol.*, 137: 25-28, 1987.
4. Rojy, A. S. y col.: Sarcomatoid cell carcinoma. Clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer*, 59: 516-526, 1987.
5. Murray, A. y col.: Carcinoma sarcomatoide del riñón. *Rev. Arg. Urol.*, 42: 86, 1973.
6. Singer, E. y col.: Carcinoma sarcomatoide del riñón. *Rev. Arg. Urol.*, 50: 18, 1984.
7. Rosai, J.: Ackerman's surgical pathology, Vol. 1, 8ª ed., Cap. 17, 1150-1151.
8. Sugarman, I. y col.: Osteogenic differentiation in a sarcomatoid renal carcinoma. *Br. J. Urol.*, 66: 663-664, 1990.
9. Dimopoulos, M. A. y col.: Collecting ducts carcinoma of the kidney. *Br. J. Urol.*, 71: 388-391, 1993.
10. Campbell: Urología. Tumores renales. Tomo 2, 6ª ed., 1992.
11. Deitchman, B. y col.: Ultrastructural study of a sarcomatoid variant of renal cell carcinoma. *Cancer*, 46: 1152-1157, 1980.
12. Hasui, Y. y col.: Comparative immunohistochemistry of malignant fibrous histiocytoma and sarcomatoid carcinoma of the urinary tract. *Urol. Res.*, 19: 69-72, 1991.
13. Llarena Iburguren, R. y col.: Carcinoma renal sarcomatoide. *Arch. Esp. Urol.*, 43: 409-410, 1990.
14. García del Muro, X. y col.: Sarcomatoid renal cells carcinoma: a case of spontaneous regression of metastases. *Eur. Urol.*, 24: 301, 1993.
15. Shapiro, H. y col.: Practical flow cytometry, 2ª ed. New York, Alan R. Liss, 1988.
16. Baisch, H. y col.: Malignancy index based on flow cytometry and histology for renal cell carcinomas and its correlation to prognosis. *Cytometry*, 7: 200-204, 1986.
17. Ruiz, J. y col.: Value of morphometry as an independent prognosis factor in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 27: 57, 1995.
18. Yu, D. S. y col.: Flow cytometry analysis of DNA ploidy, cell cycle and cytomorphometry in sarcomatoid renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 20: 227-232, 1991.
19. Fuhrman, S. y col.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *An. J. Surg. Pathol.*, 6: 655-663, 1982.

---

## COMENTARIO EDITORIAL

---

La evaluación de un tumor maligno debe basarse en tres elementos:

1) **clasificación**; 2) **estadificación**; 3) **factores de pronóstico**.

El primero determina la estirpe celular, el segundo el grado de avance de la enfermedad en cuanto a características del tumor primario, diseminación y metástasis y el tercero los factores de pronóstico; éstos a su vez pueden ser:

**A) clínicos; B) de laboratorio; C) histológicos.**

Entre estos últimos, *Havdu* (1979) había enfatizado esencialmente la histogénesis, el tamaño y el grado, pero posteriormente todo esto fue ampliado considerándose relevantes el *pattern* histológico, el grado histológico, el grado nuclear, el número de mitosis, el porcentaje de vascularización, las embolias vasculares, la necrosis, la reacción linfocitaria peritumoral, etc.

A todos éstos en la actualidad se han agregado una serie de marcadores histológicos como los dosajes enzimáticos, los anticuerpos monoclonales, la presencia de regiones nucleares argentófilas y también la evaluación de la ploidía y del índice de proliferación. Todos estos últimos marcadores han demostrado en distintos procesos neoplásicos un cierto grado de relación con el pronóstico y evolución de los tumores.

Así es como en el caso de la ploidía, efectuada mediante la determinación cuantitativa del DNA, con analizador de imágenes, permite establecer si un tumor está constituido por una población celular euploide, o por una aneuploide, dado que en general los tumores menos agresivos o benignos corresponden al primer grupo y por el contrario los de malignidad al segundo.

Por su parte, el MIB-1 (índice de proliferación) indica porcentualmente poblaciones celulares en proliferación en 4 grupos según su magnitud:

**Hasta 25%. Entre 25 y 50%. Entre 50 y 75%. Más de 75%.**

Ambos —tanto la ploidía como el índice de proliferación— parecen ser correlacionables, hecho éste evidente en las determinaciones realizadas por los autores en la serie que estudiaron en el presente trabajo, debiendo tenerse en cuenta en nuestra opinión estos hallazgos, dado que serían de suma importancia en la evaluación de la agresividad de este particular tumor renal, que no siempre se presenta con la misma proporción en sus componentes celulares fundamentales.

Sólo nos resta ahora felicitar a los autores por su aporte y estimularlos en la continuidad de su línea de trabajo.

---

**Prof. Dr. Héctor Gallardo**

*Jefe del Laboratorio de Histopatología del Hospital Militar Central*

*Profesor Adjunto del Departamento de Patología (UBA)*

---

**SAU**