

Gradu Amaierako Lana
Medikuntza Gradua

Giltzurrun zelulen kartzinoma sarkomatoidea

Kasu baten azterketarako berrikuspen bibliografikoa

Egilea:
LEIRE SANZ MULERO

Zuzendaria:
M OLATZ FRESNEDO ARANGUREN

© 2021, Leire Sanz Mulero

I. LABURPENA

Giltzurrun kartzinoma tumore urologiko ohikoenen artean hirugarrena da, baina horietatik heriotza tasa handiena duena. Desdiferentziazio sarkomatoidea giltzurrun kartzinomen %5ean agertzen den aldaera histologikorik oldarkorrenetarikoa da, metastasirako joera handiarekin eta gaixotasunaren eboluzio azkarrarekin erlazionatzen bait da. Gaur egun ere ez dago diagnostiko goiztiarra burutzeko metodo eraginkorrik eta tratamendu klasikoekiko erresistentea denez, pronostiko dohakabea suposatzen du pazienteentzat, batez besteko biziraupena 9-12 hilabetekoa da. Berrikusketa bibliografiko honetan, zelula argien giltzurrun zelulen kartzinoma sarkomatoidea izan zuen 41 urteko paziente baten kasua eredutzat hartuta, forma tumoral honen ezaugarri kliniko, patologiko eta biologiko garrantzitsuenak azpimarratzen dira, zientzia medikoak alor hauetan azken bi hamarkadetan izan dituen aurrerakuntzekin batera.

II. AURKIBIDEA

1. Sarrera	1
2. Helburuak	1
3. Metodologia	2
3.1. Kasu klinikoa	2
3.2. Literaturaren bilaketa bibliografikoa	2
4. Emaitzak eta eztabaida	4
4.1. Kasu klinikoaren aurkezpena	4
4.2. Giltzurrun minbiziaren historia eta sailkapena	7
4.3. RCCren epidemiologia eta ezaugarri klinikoak	9
4.4. RCC sailkapena eta zelula argien kartzinoma	12
4.4.1. ccRCC eta VHL	14
4.4.2. ccRCCen ikuspegi genetiko-molekularra	15
4.5. RCC arriskuaren balorazioa eta estadifikazioa	17
4.6. RCCren pronostikoa	18
4.7. RCC eta desdiferentziazio sarkomatoidea (sRCC)	19
4.7.1. RCC sarcomatoidearen aurkezpen kliniko-patologikoa	20
4.7.2. RCC sarkomatoideen ezaugarri histologikoak	22
4.7.3. Osagai sarkomatoidearen esanahi pronositkoa	24
4.8. Biologia tumoral	24
4.8.1. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT)	25
4.8.2. sRCCren karakterizazio genetiko-molekularra	28
4.9. sRCCen tratamendua	29
5. Kasuaren eztabaida	32
6. Bibliografia	35

1. SARRERA

Giltzurrun-minbizia, gaixotasun bakarra baino, neoplasia mota desberdinen espektro zabal eta heterogeneoa biltzen duen taldea da: onberak zein gaiztotasun handiko minbiziak, jatorri epitelial, mesenkimal, hematologiko zein enbriologikoetatik eratorritako tumoreak izan daitezkeenak, beste batzuen artean. Helduetan agertzen diren giltzurrun-neoplasia guztien %90a baino gehiago kartzinomak dira (RCC, ingelesezko “*renal cell carcinoma*”), eta hauen artean alde handiz ohikoena zelula argien kartzinoma (ccRCC ingelesezko “*clear cell renal cell carcinoma*”).

Normalean kasu bakanak bezala agertzen dira, baina %4-5ean, herentzia autosomiko dominantearen ondorioz, familia bereko kideak afektatu ditzakeen sindromeen baitan ager daitezke. RCC azpimota bakoitzak ezaugarri kliniko eta pronostiko desberdinak dituen aldetik, azken hamarkadetan ikerketa, saio kliniko eta argitalpen ugari egin dira alor honetan.

Nahiz eta ez den azpimota desberdina kontsideratzen, ezaugarri histologiko sarkomatoidea edozein RCCren baitan ager daitekeen aldaera histologikoa da, tumore honen forma agresiboetako bat, zehazki. Metastasiak sorrarazteko duen joera handia dela eta, RCC sarkomatoidearen (sRCCren) pronostikoa iluna da. Azken urteetan, metastasi-heriotza binomioa desegituratzeko bidean aurrerapauso handia eman da terapia berrien aurkikuntzari esker. Hala eta guztiz, sRCCdun pazienteen biziraupena ozta-ozta iristen da urte betera, batik bat RCC konbentzionalen aurkako farmakoekiko erresistentzia dela eta (1).

Errebisio honetan, sRCCren inguruan azken urteetan zientzia medikoak izan duen eboluzioari erreparatuko zaio, eta kasu kliniko bat beren-beregi gogora ekarriz, tumore berezi honen ezaugarri patologiko, genetiko eta kliniko esanguratsuenak azpimarratuko dira.

2. HELBURUAK

Berrikusketa honek giltzurrun kartzinomaren aldaera bakan baten kasua abiapuntutzat hartuta, horren ezaugarri klinikoak berrikusi, biologia molekularra eta patogenesisia aztertu, eta lotutako beste zenbait aspektu argitzea du helburu. Konkretuki, 2012.

urtean familia-kide min bati giltzurrun minbizi bat diagnostikatu eta hurrengo 9 hilabeteren buruan agur esan behar izan genion. Hain kasu berezia izanik, minbiziaren alderdi kliniko-terapeutiko ugaritan eman diren ekarpenak deskribatzeko erreferentziatzat hartu da, medikuntzan ikerketa zientifiko-teknologikoak duen garrantzia eta beharra azpimarratzeko aukera aproposa baita.

Asmo honekin, Gradu Amaierako Lanaren nondik norakoak izango diren puntuak zehaztu dira:

1. Giltzurrun kartzinoma sarkomatoidearen lehenengo deskribapenak eta sailkapen klasikoak berrikusi.
2. Minbiziaren patogenia eta aldaera sarkomatoidearen garapenaren oinarri molekularrak aztertu.
3. Praktika klinikoan diagnostikorako tekniken erabilpena aztertu.
4. Tratamendu farmakologikoaren gaurkotzea finkatu, bereziki biologia molekularren alorrak onkoterapiaren izan ditzakeen ekarpenei erreparatuz.

3. METODOLOGIA

3.1. KASU KLINIKOA

Giltzurrun minbiziaren aldaera sarkomatoideari dagokionez, 2012. urteko hurbileko kasu kliniko bat hartu zen ardatz gisa. Diagnostikoa jaso ondoren, familia kide honen eboluzioaren jarraipen estua egin zen garai hartan, eta beraz, gaixotasunaren lekuko izanik, aspektu klinikoaren nondik norakoak ezagunak ziren. Informazio osagarria lortzeko, OSABIDE GLOBAL aplikazioan, 2010-2013 urteen artean pazientearen historia klinikoa eta froga osagarrien inguruko datuak lortu ziren, betiere familiaren oneritziarekin.

3.2. LITERATURAREN BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA

Lehenik eta behin, informazio orokorraren bilketa egiteko, erreferentziazko Patologia eta Onkologia liburuetan dagozkion gaiak aztertu ziren. Zehazki, Abeloff's Clinical Oncology (6th Edition, 1-16, 79 kapituluak), Harrison's Principles of Internal Medicine (20th Edition, 81. Renal Cell Carcinoma), Robbins & Cotran's Pathologic Basis of Disease (10th Edition, 20. The kidney), The Cell. A Molecular Approach (7th

Edition) eta Pierce's Genetics: A Conceptual Approach (6th Edition).

Artikuluen bilaketa bibliografikorako oinarrizko datu-baseak UpToDate eta PubMed izan dira. Datu baseen aukeraketarako eta bilaketaren zehaztasunak finkatzeko baldintza nagusia, artikuluko kopurua nahikoa izatea (>50) izan zen. Datu base hauetan "sarcomatoid clear cell renal cell carcinoma" bilaketak (kasurako zehatzenak) emaitza gutxi zituela ikusita (<10), bestelako bilaketak egitea erabaki zen. MeSH aplikazioa erabiliz, "(sarcomatoid OR rhabdoid) AND "clear cell carcinoma" bilaketari "human" baheketa erantsiz, ingelesez edota gazteleraz agertzen ziren 87 artikuluko jaso ziren.

Bilaketa sistematiko honez gain, lanaren ataletako bakoitza osatu ahal izateko, termino berriak bilatu ziren PubMed datu basean, hala nola "epithelial-to-mesenchymal transition" AND "renal cell carcinoma", "epidemiology" AND "renal cell carcinoma", "20th" AND "renal cell carcinoma" AND "diagnosis", eta UpToDate datu basean "Von-Hippel-Lindau".

Gainera, *New England Journal of Medicine* (NEJM), JAMA, Nature eta Cell aldizkarien bilatzaileetan "sarcomatoid renal cell carcinoma" arakaturik artikuluko gehigarriak bildu ziren. Ikerketen publikazioak irakurtzen joan ahala, bertan izendatzen ziren aipamen deigarri batzuk ere gaineratu zaizkio.

Artikulu esanguratsuenak hautatzeko irizpide nagusiak honakoak izan ziren:

- RCCren barruan, sRCC edota ccRCC ikerketa-xede izatea.
- RCCen azken sailkapen histologikoarekin bat etortzea.
- Kasu klinikoarekin zerikusia izatea.

Artikuluak baztertzeko irizpideak honakoak izan ziren:

- Berrikuspen honen gai nagusia den ccRCCren aldaera sarkomatoidea ez den tumoreen inguruko ikerketak.
- *Case Report* motako artikuluko, kasu honetan ez baitzuten informazio gehigarririk eskeintzen.
- Molekula eta gene oso zehatzen inguruko ikerketak. Kasu honetan, oso ugariak izan dira mota honetako idazlanak, eta guztiak aipatzea ikaragarri oztopatu eta nahasiko lukete lan honen emaitzen garapena.

- Populazio eta etnia zehatzen laginketekin egindako ikerketa epidemiologikoak, esaterako, Txina, Japonia edota Pakistaneko biztanlerian.

Guztira, >180 artikulua gain-begiratu ziren lanaren konfigurazio egoki bat eraikitzeko. Aurretik aipatutako oinarritzko liburuetakoa edukiez gain, 127 artikulua izan ditu lan hau garatzeko erabili den bildumak.

4. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

4.1. KASU KLINIKOAREN AURKEZPENA

42 urteko gizonaren kasua aurkezten da, zeina lehen mailako arretako medikuarenera joan ostean, Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko Barne Medikuntzako espezialistarengana deribatu zen ikergai 2012ko urrian.

Pazienteak ez-tul lehorra eta disnea jarraitu eta progresiboa zituen, eta horrek karkaxa hemoptoikoa idokitzen zion noizean behin, minsoz zentrotoraziko atipikoarekin bat eginez. Astenia, hiporexia, pisu galera esanguratsua edota gauean zeharreko izerditzirik ez zituen nabaritu. Begi bistara behintzat, odol galerarik izan ez zituela baieztatzen zuen. Deigarria zen, ordea, egarri sentsazio jarrai eta jasanezinaz kexu zela, egunean zehar ur kantitate handia edanda ere baretzen ez zena. Azaldutako koadro honekin 3 bat hilabete zeramala zihoen.

Gizonak bizimodu osasuntsua zerman, kirolaria zen (eguneroko maiztasunaz, mendira oinez zein bizikletan zebilen), alkoholik ez zuen edaten eta toxikoak ukatzen zituen (tabakoa, bestelako drogak). 20 urte zituenetik aluminio aleaziozko produktuak ekoizten zituen lantegi batean lan egiten zuen. Graminea eta Flogoprofen topikoari alergia zeuzkan, bestelako medikamentuekiko alergia ezagunik ez. Bere historia klinikoan ez zen familia aurrekari ez aurrekari pertsonal esanguratsurik antzeman. Ez zituen patologia garrantzitsurik ezta interbentzio kirurgikorik jasan, eta ez zeukan ohiko tratamendurik pautatuta, aho bidezko antiinflamatorio ez-esteroideoak salbu, min muskular edo buruko min arina zuenean hartzen zituenak (<1 dosi hilean, Ibuprofenoa batik bat).

Azterketa fisikoari dagokionez, pazientearen itxura orokorra ona zen. Kontziente, ondo orientatua eta eupneiko zegoen, sukarririk ez zeukan baina zurbiltasun arina

antzematen zitzaion. Tentsio arteriala 170/95 mmHg-koa zuen, takikardia arinarekin (118 taupada/min). Abdomen miaketan alabaina, min eragiten zion masa nabarmena haztatu zitzaion ezker flanko eta hipokondrioan. Horregatik, froga osagarriak eskatu zizkioten (odol analitika, erradiografia torazikoa eta Ordenagailu bidezko Tomografia Axiala –OTA- torako-abdomino-pelbikoa) diagnostiko etiologiko batera heltzeko helburuarekin.

Lehenik eta behin, odol analitikan anemia mikrozitiko normokromiko arinaren datuak (hemoglobina 11,9 g/dl eta batezbesteko bolumen korpuskularra –VCM- 75) eta C proteina errektiboa (PCR) 4,47 mg/dl baino ez ziren ageri, gainerako parametroak normalak izanik. AFP, CEA, CA 19-9 eta PSA tumore-markatzaileak normalak ziren baita ere.

Ondoren, toraxeko erradiografian nodulu ugari agertu ziren bi biriken parenkima osoan zehar barreiaturik, “globo edo puxika askatzearen” itxuran, baita konglomeratu adenopatikoa bi birika-hilioetan kokatuta. Aipatutako deskribapena metastasi tumoralek maiz hartzen dutenaren parekoa zen. Gainera, OTAk ustezko diagnostikoa indartzen zuten irudiak biltzen zituen, hala nola, tamaina handiko adenopatia mediastiniko eta hiliar bilateralak, 2 cm-ko diametro maximoko nodulu ugari birika parenkiman (horietako batzuk nekrosi zeinuekin), asoziatuak masa adenopatikoa eretroperitoneal ugari eta 12 cm-ko zeharreko diametroko masa handia ezker giltzurrunaren beheko lobulutik zintzilik.

Azkenik, ekografiaz gidaturiko biopsia egin zitzaion 2012ko urriaren 31n, diagnostikoa argitzen zuena: giltzurrun-zelulen kartzinoma mistoa, osagai kartzinoide eta sarkomatoideduna.

Ondorioz, eta klinikoki, erradiologikoki eta patologikoki bildutako datuak fase aurreratu batean zegokeen giltzurrun-neoplasia gaiztoarekin bat zetoenez, pazienteari ezker nefrektomia erradikala egin zitzaion tratamendu paliatibo legez azaroaren 14an. Interbentzioan 12 cm-ko diametro maximoko tumorea aurkitu zen ezkerreko giltzurrunaren beheko polotik hazi, giltzurrun zaina inbaditu eta ehun peripelbiko eta perirrenalak infiltratzen zituena. Era berean, laparotomian zehar ustezko inplante tumorala identifikatu zuten mesokolonean, gerora diagnostiko anatomopatologikoak foko metastasikotzat jo zuena.

Pieza kirurgiko osoa Anatomia Patologikoko (AP) zerbitzura bidali zen eta bertatik behin betiko diagnostikoa igorri zuten: zelula argien giltzurrun zelulen minbizia, gune nekrotiko zentral nabarmen eta %90ean osagai sarkomatoidea duena (Fuhrman IV gradua). Halaber, laginaren analisi immunohistokimikoa (IHK) egin zen: keratina AE1-AE3 (+), bimentina (+), CD10 (+), zitokeratina 7 (-), CD8 eta CD18 (-), E-kadherina (-), desmina (-), aktina (-), HMB-45 (-), Melan-A (-).

Oro har, kirurgiaren osteko susperraldia egokia izan zen, eta pazienteari tratamendu kimioterapikoa pautatu zitzaion. Hasiera batean, Doxorubicina + Gemcitabina konbinaketaren 2 ziklo eman zitzaizkion. Orduan, 2013ko urtarrilaren 25an egindako irudi frogan adenopatia paraaortikoak eta kirurgi-ohantzean inplante tumoral berria ikuskatu ziren heinean, lehen lerroko tratamendua bertan behera utzi behar izan zen. Onkologia Medikoko espezialistak baloratua, Pazopanib eman zitzaion aurreko farmako kimioterapikoen ordeztu, urte bereko apirilaren 26ra arte. Momentu horretan, tratamendu kimioterapikoa etetea erabaki zen, progresio ganglionar, toraziko eta peritoneala nabarmendu baitzen. Horren ordeztu, Tamsirolimus preskribatu zitzaion.

Halaber, azken farmako hau ez zen eraginkorra suertatu eta gainera uztailearen 4an egindako odol analisisian bilirrubina eta transaminasen gorakada deigarria izan zuen, funtzio hepatoaren alterazioaren seinale. Besteak bezala, hau ere bertan behera utzi zen.

Horrez geroztik, gizonaren egoera orokorra okertzen joan zen, eta jasanezina zitzaion min abdominala zela eta, urgentzietan aurkeztu zen hilak 15ean. Jarraipen modura egin zitzaion azken OTAn (2013/07/16) metastasi hepato berriak agertu ziren, baita ordura arte ezagunak ziren foku tumoralen hazkuntza eta progresio nabarmenak. Horietako bat, zentro nekrotiko dun 6 cm-ko masa mesenteriko bat bezala ikusten zen, inguruan infiltratu inflamatorioa eta aire burbuilak zituena. Koadroa justifikatuko luketen zeinu kliniko-erradiologiko hauetatik abiatuta, metastasiak barrunbe hutsetarako fistulizazioa egin zuela ondorioztatu zen. Egoera honen aurrean, pazienteak ingresatzea erabaki zen uztailearen 17an.

Azkenik, ospitaleratzean zehar jasandako zenbait prozesu patologikoentzako tratamendu paliatiboa jartzen joan zitzaion (oliguria eta gertu erretentziorako zundaketa, anemiarentzako hematite kontzentratuen transfusioa, morfiko bidezko

analgesia, etab.) bere egoera orokorra are gehiago okertzen zihoan bitartean. 2013ko uztailearen 25ean hil egin zen, egoera aurreratuan zegoen giltzurrun zelulen minbizi sarkomatoidearen eta berorren inplante metastasikoak eragindako heste-zulaketaren ondorioz.

4.2. GILTZURRUN-MINBIZIAREN HISTORIA ETA SAILKAPENA

Zientzia medikoak aspaldi izan ditu minbiziak etsai eta ikergai. K.a. 1500. urteko *Edwin Smith Papyrus* idazki egipziarrak, adibidez, bular-minbiziaren aipamena egiten du. Giltzurrun kartzinomei buruzko lehenengo dokumentazioak aldiz, Frantzia XIX. mende hasiera arte ez ziren egin, eta beraz, bibliografia medikoan berriki azaleratu den entitatea da (G. Miriel, 1810) (2,3). Hasiera-hasieratik, tumoreen heterogeneotasuna aintzat hartu zen. Horietako batzuk kolore horixka dun tumore kortikalak ziren heinean, euren jatorria oso eztabaidatua izan zen: Virchowek “*lipoma*” zeritzen; Rokitanskyk, aldiz, “*fatty metamorphosis*”; baina onespen handiena lortu zuten terminoak, “*Grawitz tumor*” edota “*hipernefroma*” izan ziren, Paul Albert Grawitzen eskutik, Rudolph Virchowen lankide zena. Honek, giltzurrun gaineko guruinen “arrasto” (*intrarenal adrenal rest*) edo “osagai inbasiboa” zirela zioen 1883.ko bere ikerketan (*Demonstration eines grossen Angyo-Myo-Lipoms der Niere*), eta nahiz eta beste aditu askok kontzeptu okerra zela proposatu, halaxe iraun zuen hamarkada askotan zehar. Haatik, 200 urte geroago publikazio zientifiko askok izen berbera erabiltzen dute RCC deskribatzeko, esaterako, Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko Gonzalez-Martinezek eta kirurgia baskular zerbitzuko kideek “*Hypernephoma with tumor thrombus of the inferior vena cava*” terminoa erabili zuten haien argitalpenean 2014. urtean (4).

XX. mende hasiera ez zen bereziki emankorra izan, eta Grawitzen proposamenak garaiko ikerketen gain influentzia handia zuen oraindik. 1960ko hamarkadan, ordea, ikerketa ultraestrukturalen bitartez, giltzurruneko tubuluen epitelioaren ezaugarri diren mikrobiloxkak identifikatu ziren tumoreotan (5). Hura izan zen hazkunde zelular hauen jatorriaren froga ukazina, aurreko ideiarri kontrajartzen zitzaiona. Gainera, tumore mota desberdinak etengabe deskribatzen hasi ziren (*renal oncocyoma*, Kleinek and Valensik; *papillary renal cell carcinoma*, Mancilla-Jimenezek; etab.), giltzurrun-parenkimak tumore mota bat baino gehiago eman zitzakeela finkatuz (2,3).

Ikuspuntu morfologiko-zitologikotik, bi talde nagusitan desberdintzen zituzten giltzurrun zeluletako kartzinomak: “*clear cell*” eta “*granular cell*” (edo *non-clear cell*). Tumorearen histologia eta hedapena bezalako irizpideek pronostikoan eragiten zutela ezaguna zen. Gaur egun indarrean darraien TNM (Tumoreak, Nodoak, Metastasiak) estadifikazio sistemaren aitzindaria zena proposatu zuen, horiek horrela, C. J. Robsonek 1969. urtean (6): Gerotaren faszia gainditzeko ez zuten tumoreei II estadioa esleitu zien, IIIa kaba bena inbaditzen zutenei eta IV estadioa urruneko metastasiak zituzten tumoreei.

Ordura arte gaixotasunak berarekin zekartzan anabasa eta eztabaidak zirela medio, giltzurruneko tumoreak sailkatzeko ahalegin oro bertan behera geratu zen. Munduko Osasun Erakundeak (MOE, ingeleseko WHO) 1981. urtean publikatutako *Histological typing of kidney tumors* argitalpenean (*WHO's blue books* bezala ezagutzen zirenak) RCCen sailkapen uniformearen lortzeko lehenengo saiakera egin zuen, adituen komite multidisziplinari baten onuraren (7). Lehenengo sailkapen honek bi kategoria desberdin onartu zituen kartzinomen barruan: RCC eta “besteak” (“*others*”). Patologiaren historian une garrantzitsua izan zen 1982. urtea, orduan Minnesotako Unibertsitateko erresidentea zen Susan A. Fuhrmanek gaur egun indarrean darraien RCCentzako gradazio anatomopatologikoa publikatu zuena: zelulen nukleo zein nukleoloen tamaina eta formari erreparatu, kartzinomak izan zezakeen portaera eta pronostikoa aurrean zitekeen (8). 80ko hamarkadan, genetikaren esparruan lortu zen aurrerapauso handiaren ondorioz, alterazio genetiko espezifikoak RCC azpimota zehatzekin erlazionatu ziren (3. kromosomaren beso laburrean -3p- kokatutako mutazioen garrantzia ccRCCetan edota 7 eta 17 kromosomen trisomiak eta Y galera RCC papilarrean -pRCCean-), eta horrekin batera, sailkapenerako irizpide berriak kontsideratu ziren (3,9).

Aipamen berezia merezi du 90ko hamarkadan garatutako zenbait ikerketa erretrospektiboetan, beste minbizi motetan bezala, RCC azpimota askotan sarkomena bezalako itxura fusiformedun zelula eosinofilikoen presentzia frogatu izanak. Indarrean zeuden irizpideak jarraituz, osagai sarkomatoide hau ezin zen entitate isolatua kontsideratu (beste RCC azpimota bat, zentzu hertsian). Ondorioz, 1997. urtean “*unclassified RCC*” etiketa esleitu zitzaion (10), gainerako azpimota ezagunagoak “puru edo aratz” mantenduz gero, azken hauen inguruko ikerkuntza eta

garapena emankorragoa izango zelaren uste osoz (3).

Horrenbestez, gaur egun tumore desberdinen ezaugarri epidemiologiko, kliniko, morfologiko, immunohistokimiko, molekular eta genetiko ugari dagoeneko ezagunak dira. Honen erantzule nagusia, zientziak eta teknologiak orokorrean eta mikroskopia elektronikoak, immunohistokimikak, zitogenetikak eta diagnostiko molekularrak bereziki, jasan duten garapen nabarmena izan da. Ezaugarri horiek irizpidetzat hartuta, *Vancouver classification of renal neoplasia* eta 2016.eko *World Health Organisation (WHO) classification of renal tumors* sailkapena publikatu zen, eta gaur egun indarrean darrai (11). Azken honetan, giltzurrun minbiziaren 50 azpimota baino gehiago deskribatzen dira, eta bere aitzindaria den 2004.eko bertsioan (12) agertzen ez ziren bost RCC azpimota berri gehitu zaizkio (*hereditary leiomyomatosis –HL-associated RCC, succinate dehydrogenase –SDH- deficient RCC, tubulocystic RCC, acquired cystic RCC, and clear cell papillary RCC*). Ez hori bakarrik; arestian behin-behineko entitateak besterik ez ziren tumore asko eta beste hainbat tumore desberdin berri, argitalpen zientifikoetan sakonago xehatu izan dira, maiztasun txikiko patologiak izanik, zehaztasun falta baitzuten. Hauek guztiak, RCCen sailkapenaren hurrengo gaurkotzean agertzea espero da, zenbait autoreen hitzetan (13), denbora gutxi barru gauzatuko dena.

Nolanahi ere, aurretik esan bezala, onkologiak orokorrean, tumoreen portaera biologikoaren ezagutzarekin batera, bilakaera handia izan du. Alderdi klinikoan ordea, RCCen azpimota gutxi batzuentzako bakarrik lortu da tratamendu espezifikoa, eta tumore urologikoen artean heriotza tasarik altuena duena da (%30-40 minbiziari esleitutako heriotza tasa espezifikoa). Gutxi balitz, egun gizakietan diseinatzen diren saio kliniko askok XX. mende erdiko sailkapen makroskopikoa erabiltzen dute hautatze-irizpide moduan oraindik ere (*clear cell/non-clear cell RCC*) (14).

4.3. RCC-REN EPIDEMIOLOGIA ETA EZAUGARRI KLINIKOAK

RCC mundu mailan ematen diren neoplasia gaiztoen %2-3ari dagozkio. Maiztasun aldetik, 9,1 kasu 100.000 biztanleko adinari doituriko tasa estandarizatuarekin, mundu mailan hamargarren tumore gaiztorik ohikoena da gizonezkoetan; emakumeetan, aldiz, hamalagarrena (15,16). Datuen arabera, 2020. urtean 431.288 giltzurrun minbizi kasu berri diagnostikatu ziren mundu osoan (17), minbizi guztien %2,2a

zehazki, eta aldi berean, 179.368 heriotzen kausa izan zen. SEOM (*Sociedad Española de Oncología Médica*) erakundeak 2022. urtean are kasu gehiago izan zitezkeela estimatzen du (18), intzidentzia kurbak goranzko joera hartu baitu azken hamarkadetan .

Gogoratu beharra dago, gaur egun tumoreak direla bigarren heriotza arrazoirik ohikoena mundu osoan (%22,8), soilik zirkulazio-sistemaren gaixotasunen atzetik (%24,3). Nahiz eta COVID-19 pandemiaren erruz gaixotasun infekziosoei esleitutako heriotzak gorakada handia erakutsi duten, hirugarren postua dagokie oraindik, heriotzen %16,4arekin erlazionatzen bait dira (18).

Espainian zehazki, 8.554 RCC kasu diagnostikatu ziren 2020. urtean, intzidentzia aldetik seigarren neoplasiarik ohikoena izanik bi sexuetan urte honetan. 2022. urtean, *Red Española de Registros del Cáncer* (REDECAN) argitaratutako datuen arabera, Espainian 8.000 kasu berri baino gehiago agertuko direla estimatzen da. Konparazio gisa, melanoma, urdail, gibel eta leuzemia kasuak baino kasu gehiago dira RCCri esleitutakoak (19).

Munduan zehar herrialde garatueta aurkitzen dira intzidentzia zein maiztasun tasarik handienak, Europan, Ipar Amerikan eta Australian alegia. *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) erakundeak publikatutako datuen arabera, RCC zazpigarren minbizi motarik ohikoena bihurtu da herrialde garatueta artean, kasu totalen %5 inguru hartu zezakeelarik (21). Horrez gain, 1975. urtetik urtero-urtero intzidentzia tasa globalak %3ko hazkuntza konstantea erakutsi du, garai hartatik hona zifrak bikoiztu egin direnera arte AEBn (7,1 vs. 14,9/100.000 biztanleko adinari doituriko tasa estandarizatuak (22). *International Agency for Research on Cancer* erakundearen hitzetan, azken hamarkadan %22ko intzidentzia-gorakada eman da mendebaldeko bizimoduaren islada den herrialde honetan. Horren aldeko faktore anitz ezagutzen dira, hala nola, irudi tekniken hobekuntza eta erabileraren gorakada, biziraupenaren handitzearen ondoriozko gizartearen zahartze graduala, eguneroko bizitzan arrisku faktoreekiko esposizioa handitzea edota minbizi mota batzuen detekzio goiztiarra. Datu hauek faktore genetikoek zein inguru edo bizimoduarekin erlazionatutako faktoreek RCCren garapenean duten garrantzia azpimarratzen dute (23). Globalizazioa dela eta, geroz eta herrialde gehiago dira mendebaldeko bizi-ohiturak hartu eta ezarri

dituztenak. Beraz, ez litzateke ohiz kanpokoa izango RCCk duen pisua handitzea hurrengo urteetan (24).

Urtero 175.000 bat lagun hilobiratzen dituen neoplasia da RCC, MOEk estimatu bezala. 2020. urtean Espainian 2.116 lagun zendu ziren giltzurrun minbiziaren erruz, 128 Euskal Autonomia Erkidegoan (25). Kasu honetan ere, bai estatu mailan zein EAEn, hildako gizonen kopurua emakumezkoenen ia bikoitza izan zen (1,9:1-eko arrisku erlatiboa) (26). Nahiz eta horren arrazoia ezezaguna izan, genetikak RCCren patogenian rol garrantzitsua jokatu lezakeela ondorioztatu daiteke.

Nahiz eta intzidentzia tasak 1975tik bikoiztu egin diren, heriotzenak bere horretan mantendu dira, 2016. urteko heriotza-tasa orain dela 50 urtekoaren berdintsua izan zen eta. Hala ere, tumore urologikoen artean hilgarriena bezala mantentzen da RCC (23, 27). Honen harira, tumorearen azpimota histologikoak eta diagnostiko orduan neoplasiak duen TNM estadioak pronostikoa erabat baldintzatzen dute: I estadioan kokatzen diren tumoreak dituzten gaixoen 5 urtetarako biziraupen tasa %93koa den bitartean, jada metastasiak eman dituzten minbizien kasuetan (IV estadioa) %12koa besterik ez da. Azken egoera honetan dauden kasuak ez dira baztergarriak, diagnostiko unean RCCen herenak gaixotasun metastasikoa dauka eta (14,15,16,23). Gainera, tumore lokalizatuak erresekzio kirurgiko bidez tratatzen diren arren, horien %20-50ak estadio metastasikora aurrera egiten du. Espainia eta Latinoamerikako zazpi herrialdeen artean egindako ikerketa erretrospektibo batek aditzera eman duen bezala (28,29), erresekzioz tratatutako RCC dun pertsonen 5 urterako biziraupen garbia %86,1ekoa da.

Adinari dagokionez, 45 urtetik aurrerako pertsonetan agertzen dira minbizi mota honen kasurik gehienak. Adin pediatrikoan eta heldu gazteen artean arraroak dira, eta agertzekotan, ezaugarri kliniko-patologiko desberdinak izan ohi dituzte. Intzidentzia maximoa 60-70 urte bitarteko pertsona-taldeari dagokio, eta 65 urte baino zaharragokoen intzidentzia tasa, 45-64 urtekoena bikoizten du. Orokorrean, diagnostiko unean pazienteen batez besteko adina 64 urtekoa da, baina RCC azpimota histologiko zein etiologikoen arabera desberdintasun nabarmenak daude. 45 urte baino gazteago diren pazienteetan RCC sindrome genetikoaren edota forma hereditarioen kontextuan azaldu ohi dira (30,31), eta zenbait tumore espezifiko adin pediatrikoaren

giltzurrun-tumore bereizgarri dira, Wilms tumorearekin gertatzen den antzera. Deigarria da sexuen artean dagoen desberdintasuna. Izan ere, gizonezkoek 2:1eko arrisku erlatiboa daukate RCC pairatzeko emakumeekin alderatuta. Esaterako, 2020. urtean Espainian izan ziren kasuak horren isla dira, 5.572 gizonezkoenak bait ziren eta 2.506 emakumezkoenak (2,22:1ko arrisku erlatiboa) (15,26).

Herrialde garatuetan bereziki, giltzurrun minbizien erdia baino gehiago ustekabeen diagnostikatzen dira bestelako zergati batengatik burututako irudi tekniken bitartez (Ekografia, Ordenagailu bidezko Tomografia Axiala -OTA-, edota Erresonantzia Magnetiko Nuklearra -RMN-). Kasu hauek, orokorrean, biziraupen handiagoa izaten dute (>%85 5 urtera) tumore txikiak izaten direlako, gaixotasunaren hasierako faseetan daudenak oraindik. Etapa honetan, gaixotasuna “isila” edo asintomatiko egotea da ohikoena; sintomen “triada klasikoa”, hau da, hematuria, min abdominala eta masa ukigarria, pazienteen %10ak baino ez du izaten. Beste sintoma inespezifikoko batzuk ere asoziatzen zaizkio, hots, astenia, anorexia, pisu galera, sukarra, leukozitosisia, eta abar. Gainera, gaixoen %20ak sindrome paraneoplasikoa deritzona pairatu dezake: tumore primario edota metastasietatik at ematen diren era askotariko sintomen multzoa. Hauen artean, hiperkaltzemia, polizitemia, Cushing sindromea edota hipertentsioa daude. Hala ere, sintomak azaleratzen direnerako, minbizia estadio aurreratuetan egon ohi da, pronostikoa erabat ilunduz. Diagnostikatzen diren kasuen %25ean metastasien presentzia erradiologikoki baieztatu daiteke, batzuetan klinika azaleratu aurretik ere (31-35).

4.4. RCC SAILKAPENA ETA ZELULA ARGIEKIN KARTZINOMA

Duela gutxi arte, RCC balizko aitzindari zelular bakarretik garatutako gaixotasun monomorfikoa zela uste zen, ezaugarri histologiko eta manifestazio kliniko desberdinak garatu zitzaizkiena. 1986. urtetik, Thoenesek “*heterogeneous group of differing subtypes*” bezela aditzera eman zuenetik (36), entitate desberdinen multzoa kontsideratu izan da gaixotasun bakar baten ordean (37). Analisi zitogenetiko eta biologia molekularreko ikerketek hala bermatu izan dute, tumoreon karakterizazio genetikoa lortu, eta RCC azpimota desberdinek anomalia genetikoa eta molekular espezifikoa zituztela frogatu izan baitute. Azken hauek, modifikazio epigenetiko eta bide metabolikoen asaldura zehatzekin batera, tumoreen arteko dibertsitate biologikoa

azaldu zezakeen teoriarentzako zimendua bihurtu da (38,39).

Gaur egun, 15 azpimota baino gehiago deskribatu dira RCC taldearen barnean. Horietako bakoitza nefronako zelula mota desberdinetik eratorria dela ezagutzen da, eta hortaz, histopatologikoki, zitogenetikoki zein klinikoki neoplasia isolatu desberdinak bezala hartzen dira. Hauetatik usuenak zelula argien giltzurrun-zelulen kartzinoma (*clear-cell RCC*, ccRCC), giltzurrun-zelulen kartzinoma papilarra (*papillary RCC*, pRCC) eta giltzurrun-zelulen kartzinoma kromofoboa (*chromophobe RCC*, chRCC) dira: hiruren artean RCC kasu guztien %90a baino gehiago hartzen dute. Gainerako azpimotetako bakoitzak %1 baino intzidentzia txikiagoa du, eta ondorioz, gaixotasun arraro kontsideratzen dira. Sailkapen irizpideekin bat ez datozen edota sailkatzeko zailak diren tumore guztiak, *unclassified RCC* (uRCC) deritze. RCC kasu guztien %4 inguru biltzen du azken talde honek (11,30,31).

Etiologikoki RCC esporadikoak zein hereditarioak izan daitezke, eta forma isolatuan edo asaldura-multzo sindromikoen barnean ager daitezke. Lerro germinalen mailan agertzen diren mutazioen kasuak kartzinogenesi prozesua ulertu eta argitzeko ikerketen abiapuntu eta oinarria izan dira urte askotan zehar (41). Egun, 12 gene desberdin baino gehiago deskribatu dira RCC pairatzeko predisposizioa egilesten dutenak, horien artean VHL, MET, FH, SDH entzimaren A, B, C eta D azpiunitateen geneak, FLCN, PTEN, TSC1/TSC2, BAP1, CDC73 edota MiTF. Mutazio genetiko zehatz bakoitza RCC azpimota espezifikoekin erlazionatzen dela onartzen da. Mutazio autosomiko dominanteen ondoriozko sindrome hereditarioen kontestuan, RCC multifokalki eta adin goiztiarretan azaldu ohi dira, RCC esporadikoetan ez bezala (31,38-40).

MOEk 2016ko sailkapena publikatu zuenetik, hainbat erakundek giltzurrun neoplasien azpimota berrien identifikazio eta ezagutzan jardun dira, *The Genitourinary Pathology Society* (GUPS) edota *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) esaterako, eta entitate berrien onarpenerako ikerketan dihardute, baita ezagunak direnen ezaugarri biologikoen uniformetasunerako eta gaurkotze lanetan ere. Agerikoa da tumoreen identifikazio doi eta zehatz batek, teknika berrien garapen eta aplikazioarekin batera, pazienteen estratifikazio eta tratamendu egokian lagungarri suertatu daitezkeela, baita familia-kide anitzetan, sindrome zehatzei asoziatuiko RCC azpimoten kasuetan (41).

Hau da, gaur egun, onkologia, nefrologia zein anatomia patologikoan kliniko adituen erronka: tumore bakoitzaren filiazio zehatza burutzea, bakoitzari tratamendu egoki eta indibidualizatua lortu eta eskaintzeko helburuarekin (14,35,40).

4.4.1. ccRCC eta VHL

Helduetan diagnostikatzen diren giltzurrun kartzinomen %80-85 inguru ccRCC diren aldi berean, RCCen ondoriozko heriotza gehien erantzule nagusia da. Nefronetako tubulu bihurtuak proximalak gaineztatzen dituzten epitelio-zeluletatik eratorria da, eta makroskopikoki tamaina aldakorreko masa hori-zurixka argiak dira, gehienetan modu isolatuan eta unilateralki agertzen direnak. Kolore hori zelulok duten eduki lipidiko ugariari zor zaio, izan ere, hauen zitoplasmaren zatirik handiena lipido inklusio handiek hartzen dute, tumore honen ezaugarri den asaldura metabolikoen ondorioz (42-44). Gainera, glukogeno zitoplasmatiko kantitatearen arabera, ccRCC batzuk aspektu granularra edo bikortsua har dezakete. Odol hornikuntza bermatzeko baskularizazio sare dentsua garatu ohi dute, eta zonalde kistiko zein nekrotikoak izan ditzakete. Ezaugarri guzti hauek tumoreon patogenesiaren ondorio zuzena dira, aski deskribatu izan bait dira ccRCCen hazkuntza baldintzatzen duten alterazio biokimiko-metaboliko ugari (15,38,42-44).

Azpimota honetako neoplasia gehienak esporadikoki agertu ohi dira, baina badaude %3-5 sindrome hereditario edota familiarren baitan agertzen direnak. Azken hauetatik garrantzitsuenak Von Hippel-Lindau (VHL) gaixotasuna da (30). Zelula-lerro germinalaren material genetikoan agertzen den VHL gene tumore supresorearen mutazioak definitzen du herentzia autosomiko gainartzailea duen gaitz hau. Hereditarioki VHL aleloetako bat mutatu jasotzeak minbizia pairatzeko predisposizioa suposatzen du eramalearentzat (Knudson-en “*first hit*”). Gainerako VHL alelo basatiaren asaldura ematen bada, edozein izanik horren arrazoia, tumorigenesia abiarazteko mekanismo molekularrak martxan jarri daitezke (“*second hit*”) (45-47), eta sindromearen bereizgarriak diren neoplasiak azaleratu, hala nola, giltzurrunetako kiste edota ccRCC multifokalak, nerbio sistemako tumore baskular onberak (bizkar muinean, zerebeloan eta erretinan), feokromozitomak eta kiste zein tumore neuroendokrino pankreatikoak, beste lokalizazio batzuetako neoplasiarekin batera. Bizitzaren 4. hamarkadatik aurrera hasten dira eritasunaren zantzuak

azaleratzen, eta ikerketen arabera, VHL sindromea dutenen %35ak ccRCC garatzen du (15,34,35).

4.4.2. ccRCCen ikuspegi genetiko-molekularra

Giza genomaren VHL genea 3p25-26 banda kromosomikoan kokatuta dago, eta tumore-supresore funtzioa dauka. Zehazki, HIF- α faktorea (*Hypoxia-Inducible Factor*) ubikitinazio bidezko suntsipena bideratzen duen E3 ligasa-komplexu entzimatiakoaren atal garrantzitsua kodetzen du. VHL proteina homonimoak substratua lotzeko domeinu entzimatiakoa osatzen du; HIF-1 α eta HIF-2 α faktoreei elkartu eta hauen proteasoma-bidezko degradazioa ahalbidetzen du. Beraz, VHL genearen galerak zelula barneko HIF- α metaketa anomaloa dakar. HIF- α hau ehunen oxigeno mailaren "sentsore" moduan jokatzen duen transkripzio faktorea da. Beste hitzetan, ehunen hipoxiaren aurreko adaptazio prozesuan laguntzen du, metabolismo anaerobioan eta angiogenesisian parte hartzen duten seinalizatorako bitartekarien adierazpena aktibatzen dituen aldetik (esaterako, TGF- α , *Transforming Growth Factor α* ; VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*; edo PDGF, *Platelet-Derived Growth Factor*). VHL genearen inaktibazioak, baldintza aerobioetan ere, TGF- α , VEGF, PDGF eta bestelako geneen gainadierazpena indartuz, giltzurrun-ehunaren proliferazio eta hazkuntza sustatuko luke. Ezaguna da HIF- α transkripzio-faktoreak neoplasia mota askotan duen garrantzia, eta ccRCC horren adibiderik argienetako bat dela baieztatu da (48-50).

Sindrome hereditarioetatik at ematen diren ccRCC esporadikoetan ere, VHL da maiztasun handienarekin asaldatuta agertzen den genea. Prozesu genetikoek (mutazio puntualak, delezioak edo 3p25 galera) zein epigenetikoek (promotoreen metilazioa, miRNA, etab.) bideratutako VHL inaktibazio bialelikoa, edozein izanik horren kausa, ccRCCen onkogenesi prozesu osoaren alterazio abiarazle komun eta goiztiarrena dela onartzen da (38,51). Tumore esporadikoetan 3. kromosomaren beso laburra, VHL genea kokatzen den tokia hain zuzen, ikertutako ccRCC kasuen %95ak asaldatuta daukala ikusi da. Saguetan, VHL genearen mutazio isolatua ez zen gai izan ccRCC indultzeko, eta beraz, kartzinogenesi prozesuan gene gehiago inplikaturik egon behar zirela ondorioztatu zuten Kapitsinouk eta bere kideek (52). Prozesu tumoralaren gene laguntzaile edo osagarriak identifikatzeko eskala handiko proiektuak garatu izan dira

(*The Cancer Genome Atlas Research*). Ikerketa hauek, kromatinaren modifikazio epigenetikoan parte hartzen duten genee zehatzak ccRCCekin erlazionatu izan dituzte, hala nola, PBRM1 (tumoreen %29-41ean asaldaturak) edo SETD2 (%8-12an), eta prebalentzia txikiagoan (<%10) KDM5C, MTOR eta BAP1 geneak. Datu aipagarria da bost gene hauetatik lau (VHL, PBRM1, SETD2 eta BAP1) 3. kromosomaren beso laburreko lokus desberdinetan kokatzen direla (39,53-55).

Satok eta bere kideek neoplasia mota honek izan dezakeen espektro-mutazional genomiko zabala identifikatu zuten lehen aldiz analisi molekular integratuaren bitartez (56). Ikerketa honetan, ccRCCen %98ak 3. kromosoma bikotearen aleloetako bat falta zuen (*loss of heterozygosity*, LOH), eta 3p LOH zuten horietan, gainerako VHL genea asaldaturak zegoen baita ere (mutazio somatiko edo promotoreen metilazio bidez). PBRM1, SETD2 eta BAP1 geneen asaldura eta VHL inaktibazioa aldebereko ezaugarriak ziren, baina berorien mutazio-karga txikiagoa izanik, kartzinogenesi prozesuan beranduago ematen diren gertaerak izan zitezkeela proposatu zuten. Beste gene ugarietan ere alterazio errepikariak detektatu ziren, TCEB1, TET2, KEAP1 edo MTOR horien adibide direlarik.

The Cancer Genome Atlas Research Network proiektuak (53) aurretik Satok publikatutako emaitzak berrestez gainera, ezegonkortasun kromosomiko handia identifikatu zuen ccRCCen zelulen material genetikoan. 3p kromosoma atalaren galeraz gain, 14q, 9p, 6q, 8p eta 15q kromosoma atalaren galerak edo translokazioak deskribatu ziren. Behar baino kopiatu kopuru handiagoa soilik 5q kromosoman detektatu zen. Alterazio honen esanahi biologikoa Lik eta bere kideek argitu zuten: 5q kromosomaren amplifikazioak, SQSTM1 onkogenearen gainadierazpenari esker, NRF2 (*Nuclear factor erythroid 2-Related Factor 2*) faktorearen gainaktibazio bidezko estres oxidatiboaren aurkako mekanismoen garapena eragiten zuen, zelula tumoralen hazkuntza eta progresioa sustatuz, *in vitro* zein *in vivo* (57). Hortaz gain, TRACERx ikerketa ebolutiboak, 3p eta 5q kromosomen alterazioak minbiziaren garapenean aldi berean ematen diren asaldurak izanik, ccRCC patogenesisian gertaera abiarazlea izan zitezkeela proposatu zuen (58,59).

Zelulen asaldura genomiko handiak prozesu biologikoengan eragin zuzena dauka. Horien artean, PI3K-AKT-mTOR seinalizazio bidea, KEAP1-NRF2-CUL3

ondoriozko estres oxidatibo anomaloa, kromatinaren birmoldaketaren asaldurak (PBRM1, ARID1A, SMARCA4), p53ekin lotutako ezegonkortasun genomikoa edota mRNA prozesamenduaren akatsak. Ikerketa proteomikoek, asaldaturako bide eta sare intrazelularretan fokaturik, ccRCCrentzako diana terapeutiko berriak proposatu dituzte azken urteetan (39,60,61).

Horrenbestez, ikerketek behin eta berriz azpimarratu duten puntua ccRCCen heterogeneotasun intra- eta inter-tumoral da, bai alderdi genetikoan zein molekularrean. Aldakortasun genetiko horrek azaldu lezake tumoreen oldarkortasunaren eta izaera biologikoaren desberdintasunak, metastasiak emateko joeraren diferentziak eta tratamendu desberdinei garatu dizkieketen askotariko erantzun edota erresistentziak (39).

4.5. RCC ARRISKUAREN BALORAZIOA ETA ESTADIFIKAZIOA

RCCan zenbait parametrok balio pronostikoa dutela frogatu da. Horien determinazio eta balorazioak pazientearen arriskuari egokitutako estrategia terapeutikorik egokiena hautatzea ahalbidetzen du (62,63). Orain arte ikertu diren faktore pronostiko horiek lau talde nagusitan sailka daitezke: 1) anatomikoak: TNM estadiajea; 2) histologikoak: tumorearen azpimota histologikoa, nekrosiaren agerpena, edota Fuhrman gradazio nuklearraren sistema (64); 3) klinikoak: pazientearen egoera funtzionala baloratzeko eskalak, Karnofsky Indizea (KI) edo ECOG eskala (*Eastern Cooperative Oncology Group*); eta 4) molekularrak: esaterako, ClearCode 34 (65).

Gaur egun integraturiko eredu pronostikoak garatu dituzte zenbait ikerketa taldek, pazienteen arrisku indibiduala zehaztasun handiagoz identifikatu ahal izateko. Gaixotasunaren estadio lokalizatuan, SSIGN (*Stage, Size, (Nuclear) Grade, Necrosis*) puntuazioa da erabilienetako bat, pazienteak hiru arrisku-kategoriatan sailkatzen dituen, arrisku baxua, ertaina edo altua, metastasi gabeko biziraupen tasaren arabera (66). UISS (*UCLA Integrated Staging System*) Los Angeleseko University of California instituzioak garatutako beste puntuazio sistema bat da. Azken honek TNM estadiajeaz gain, ECOG eskalaren arabera pazienteen egoera funtzionala eta Fuhrman gradazio histologikoa baloratzen ditu, eta horrela, biziraupenarekin korrelazionatzen diren bost kategoria desberdinetan sailkatzen ditu nefrektomia totala jasan duten pazienteak (67).

Gaixotasun aurreratuan, hau da, metastasiak ageri diren horietan, *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) eskala pronostikoa, Motzer eskala izenez ere ezagutzen dena bere autore nagusiaren omenez, izan da erreferentziatzat hartu izan dena, batez ere RCCentzako zitokinen bidezko tratamendua indarrean zegoen urteetan (68). Eskala honek IMDC (*International Metastatic Renal cell Carcinoma Database Consortium*) erakundearen esku aldaketak jasan izan ditu azkenaldian (69), sei parametro izanik kontuan hartutako faktore pronostikoak: 1) Karnofski Indizea < 80 ; 2) diagnostiko unetik tratamendua hasterainoko denbora < 1 urte; 3) odoleko hemoglobina kontzentrazioa balio fisiologikoetatik beherakoa izatea; 4) hiperkaltzemia; 5) neutrofilia; 6) tronbozitosia.

4.6. RCC-REN PRONOSTIKOA

Tumore baten pronostikorako estadifikazioa AJCCk (*American Joint Committee on Cancer*) proposatutako eredu edo sisteman oinarritzen da.

I estadioa giltzurrunera mugatzen diren ≤ 7 cm diametro maximoko tumoreei dagozkie; II estadioa, organo honetara mugatu baina > 7 cm diametro dun neoplasientzako da; giltzurrun kapsula zeharkatu eta inguruko gantza inbaditzen dituzten tumoreek (Gerotaren faszia gainditu gabe) edota gongoil linfatiko hiliar bakarrera hedatu diren horiek III estadioan sailkatzen dira, eta azkenik, IV estadioan dagoen gaixotasuna inguruko organoetara hedatu den, gonogil linfatiko ugari afektatu dituen edo metastasi distalak eman dituzten tumoreen kasua da (15,16).

RCC diagnostikatzeko unean, pazienteen %65a I edo II estadioetan egon ohi da, %15-20a III estadioan eta beste horrenbestek gaixotasun metastasikoa dauka. Metastasi horien kokalekurik sarrienak, batez ere, birrikak (%75), ehun bigunak (%36), hezurak (%20), gibela (%18) eta nerbio sistema zentrala (%8) izaten dira. Zentzu orokorrean, 5 urterako biziraupen tasa globala %75koa da RCCan, baina gaixotasuna zenbat eta aurreratuago egon, biziraupen tasa geroz eta murriztagoa da: I estadioan %81; II estadioan %74; III estadioan %53; IV estadioan %8 (15,16).

Estadioarekiko ez bakarrik, tumorearen T balioarekiko ere biziraupena aldatu egiten da. Alcarazen aburuz, ia %95ko 5 urtetarako biziraupena dute T1 tumorea duten pazienteek, %80-90koa T2 dutenek, %50 inguruko biziraupena estimatzen da T3en

kasuan, eta %7-15ekoa T4en kasuan. Gainera, metastasiak baldin badaude, 5 urtetarako biziraupena %2,5ekoa baino ez dela ikusi dute ikerketa erretrospektiboetan. Gaixotasun metastasikoa duten pazienteen biziraupena aldaketa arinak jasan ditzake pazienteen arrisku taldeen arabera. Aipatzekoa da, eraginik handiena esleitu zaion faktorea tumorearen hedapen anatomikoa dela (32).

IV estadioan dauden tumoreak dituzten pazienteen biziraupenaren tasa globalek hobekuntza arina jasan dute azken urteetan immunoterapia eta tratamendu bideratuan oinarritutako terapien garapenarekin batera. Gaixotasun aurreratuarentzako zitokinetan oinarritutako tratamenduak gailentzen ziren garaian (orain dela 15 urte), gaixoen biziraupenaren mediana nekez gainditzen zuen urte betea. Sunitinib edo pazopanib oinarri zuten gidaturiko terapiak jaso zituzten pazienteekin egindako ikerketek ordea, biziraupen mediana 28 hilabetera emendatzen zen (70-72). Are gehiago, seinalizazio immunologikoaren agente inhibitzaileak jaso zituzten kasuek (*Immune-Checkpoint Inhibitors*, ICI), nivolumab edo ipilimumab farmakoak izanik immunoterapiaren eredu aipagarrienak, biziraupen-mediana 56 hilabetera arte luzatu ahal izan da (73).

4.7. RCC ETA DESDIFERENTZIAZIO SARKOMATOIDEA (sRCC)

Giltzurrun kartzinometan ezohizko transformazio zitologikoa gertatu daiteke, zeinetan tubuluetako zelulek ezaugarri epitelialak galdu eta sarkometakoena bezalako itxura luze eta fusiformea hartzen duten, atipia zelular handiarekin, desdiferentziazio edo transformazio sarkomatoidea deritzona. Pronostiko dohakabea igartzen duen ezaugarri patologiko tumorala dela onartzen da, giltzurrun tumoreen arteko forma agresiboetako bat, alegia. Hauetan, aurretik jada existitzen den RCC bateko zelula multzo jakin batek desdiferentziazio prozesua jasatearen ondorioz, aldi berean ezaugarri epitelialak eta mesenkimalak dituen masa heterogeneo bifasiko bihurtzen da. RCC guztien %5-10 inguruan ager daitekeela estimatzen da, eta lotura estua du gaixotasunaren aldaera agresibo eta eboluzio ilunarekin, metastasiak emateko joera handiko forma tumorala baita (74,75).

1968. urtean Farrowek eta kideek “*sarcomatoid RCC*” kontzeptua lehenengo aldiz deskribatu zuten (2,3,76), tumorearen atal sarkomatoidea kartzinoma beraren transformazio metaplasikoaren emaitza zela proposatuz. Hasiera batean RCC

azpimota desberdin gisa hartu bazen ere, 1997. urtean osagai sarkomatoidea RCC azpimota gehienen baitan agertu zitekeela egiaztatu ondoren (77,78), entitate desberdina baino, tumoreen ezaugarri histologiko berezi eta arrarotzat hartu zen (79).

2012. urtean ISUP (*International Society of Urological Pathology*) gradazio sistemak desdiferentziazio sarkomatoidedun RCC guztiak gradu altuko tumoreen multzoaren barruan sartu zituen (2,80). Ondorioz, Fuhrman 4 gradu histologikoa esleitzen zaie: gaiztotasun handiko tumoreak dira, eta beraz, pronostiko txarrekoak. Are gehiago, 4 gradua duten tumoreen artean, osagai sarkomatoidea duten tumoreek pronostiko okerragoa dute sRCCrik ez duten ccRCCekin alderatuz, Chevillet eta kideek baieztatu zuten bezala (81). Zelula mesenkimalen proportzioaren aldakortasuna handia izanda (%1-100 artekoa), nahikoa da desdiferentziazio zelulak bertan agertzea tumorea sRCC kontsideratu ahal izateko.

Desdiferentziazio patroia komun hau edozein RCCetan ager daitekeen arren, maiztasun erlatibo desberdinarekin egiten du azpimota histologiko bakoitzean: chRCCetan agertzen da maizago (%9-13) ccRCCetan baino (%5-8), eta tubulu-biltzaileetako kartzinomen (*collecting duct RCC*) ia %30ean egiten du. Aldiz, arraroa da RCC papilarrean (%2-3) eta translokaziodun RCC azpimotetan agertzea (82). Hala ere, sRCCren intzidentzia erlatiboari buruzko datuak serie txikietan aztertu dira ($n < 150$) eta lagin epidemiologiko handiagoetan baliozkotzeke daude (83).

4.7.1. RCC sarkomatoidearen aurkezpen kliniko-patologikoa

Tumore sarkomatoideak aztergai zituzten ikerketa epidemiologikoen hastapenak 1990ko hamarkadan agertu ziren, eta 2001. urtera arte ez zen 100 sRCC kasuetako muga gainditu kohorte epidemiologikoetan (Peralta-Venturina M et al, 2001; $n=101$) (84). Edonola ere, horren aurretik aletutakoak urriak izateaz gain, 50 gaixo baino gutxiagoko laginketak zituzten aztergai (76,85-87).

Ezaugarri kliniko-patologikoei dagokienez, sexuen arteko desberdintasuna nabarmena da (1,6:1-2,2:1), beste RCCetan bezalaxe, baina ccRCC puruekin alderatuz pertsona gazteagoetan agertu ohi da (56-61 urte) eta %90ak baino gehiagok sintomak izan ohi ditu diagnostiko unean (min abdominala, hematuria, pisu galera, astenia, gaueko izerditzea, etab.). Jakina denez, metastasiak ematen dituen arte progresio isila daukan

aldaera tumoral da, hortik diagnostikatzen diren sRCC gehienak fase aurreratuan egotea, hemoptisia, disnea, hezurretako mina, eta bestelako sintomak ohikoak izanik, metastasiak kokatzen diren organoarekin loturan (81,83,88). Diagnostiko unean, soilik sRCCen %5-6a dago estadio lokalizatuan (I eta II estadioak, giltzurrunera mugatzen direnak), eta pazienteen %60-80an metastasi urrunak presente egoten dira. Elementu sarkomatoiderik ez duten RCCen artean, berriz, %16ak soilik izaten ditu metastasiak. Edozein izanik RCC primarioaren azpimota, metastasi distalen %20an osagai sarkomatoidea egon daitekeela proposatu da (89). Aipatzekoa da fenotipo gaizto honek ez duela sintoma ez zeinu bereizgarrikerik eragiten RCC ez-sarkomatoideekin konparatuz. Gainera, sindrome paraneoplasikoak ccRCCen ia %30an eman badaitezkeen ere, koadro hauen intzidentzia eta manifestazio klinikoak ez daude zehaztuta sRCCen kasuan (83,90).

Fase aurreratuan dagoen arte gaixotasun isila izateak diagnostiko goiztiarraren premia azpimarratzen du. Giltzurrun minbizi gehienak ohargabea detektatu ohi diren legez, eta gaixoen eboluzio eta pronostikoan duen inpaktua jakinik, osagai sarkomatoidearen diagnostiko goiztiarra burutzeko ahalegin handiak egin dira. Gaur egun ez da existitzen tumore mota honen biomarkatzaile zehatzik (83). Tumore honen izaera biologikoaren heterogeneotasunarekin bat etorritik, irudi teknika desberdinetan aurkezpen erradiologiko aldakorra du (37). Gainera, irudi teknikek sRCCren agerpena %20an bederen gutxietsi dezaketela behatu da (91). Hori dela eta, gaur egunera arte ez da giltzurruneko tumore baten baitan desdiferentziazio sarkomatoidea duten zelula multzoak modu fidagarrian identifikatzeko gai den irudi teknika preoperatorio zehatzik (92). Egiazki, tumorearen erresekzio kirurgiko eta ondorengo analisi anatomopatologikoa izaten da sRCC diagnostikatzeko *gold-standard*a. Keskinek eta kideek 2017. urtean jazotako ikerketari aipamena eginez (93), tumore primarioaren zein metastasi distalen biopsia perkutaneoak osagai sarkomatoidearen agerpen eta proportzioa gutxiesteko joera du, nefrektomia erradikala egin ostean, biopsiak osagai sarkomatoideen %7,5 baino detektatu ez zituela ikusi baitzen. 2020ko hamarkada hasieratik, sRCC eta ccRCC irudi bidezko teknika zehatzetan bereizteko hurbilketak egin dira, esaterako, teknika radiomiko-OTA bidez (94,95) , F¹⁸-FDG PET-OTA ereduak erabiliz (96) edota Ga⁶⁸-PSMA-11 PET-OTA parametroen kuantifikazioen bitartez (97). Teknika erradiologiko eta nuklear berrien garapenari esker, emaitza

doiak espero dira tumoreen ebakuntza-aurreko diagnostiko diferentzialari dagokionez hurrengo urteen buruan.

4.7.2. RCC sarkomatoideen ezaugarri histologikoak

Makroskopikoki, sRCCek tamaina handiagoa izaten dute RCC puruekin alderatuta (~10 cm), haragi itxura, kolore gris-zurixkadun gune fokalekin. Mikroskopikoki, tumore mistoak izaten dira, osagai epitelialak eta sarkomatoideak dituztenak, arestian aipatu den moduan. RCC guztien gehiengoa den ccRCC azpimotako tumore-zelulek tubulu bihurtu proximalaren ezaugarri espezifikoak erakusten dituzte, hala nola, polaritate zelularra, eskuil-itxurako mikrobiloxkadun mintz-eremua, zelulen arteko lotura estuak eta mintz basala. Zelula sarkomatoideen analisi histologikoek ez dute horrelakorik antzeman, eta izatekotan, proportzio txikiagoan egiten dute (30,98). Osagai epitelialak ez bezala, osagai sarkomatoideak ez dauka elementu histologiko bereizgarririk: sarkomen antzera, zelula fusiforme eta pleomorfikoak izaten dituzte, zelularitate eta atipia nuklear handiekin. Nekrosi koagulatiboa eta inbasio mikrobaskularra oso ezaugarri komunak dira arrisku altuko tumoreen artean, sRCCen %90ean eta %30ean identifikatu direnak, hurrenez hurren (81,84).

Diagnostiko histopatologikoa zehazterako orduan, RCC tumore primarioaren izaera, osagai sarkomatoidearen agerpena eta azken honen proportzioa zehaztea komeni da. RCC gehienek osagai sarkomatoideak tumorearen < %50 suposatzen du (79,99), baina kasu batzuek itxura sarkomatoidea izaten dute ia osorik (praktikoki %100ean), eta ezinezkoa izaten da jatorrizko azpimota histologikoa zehaztea. Azken hauek *unclassified RCC* taldean sartzen dira (sRCC guztien %2-10, seriearen arabera), sailkapen irizpideak betetzen ez dituzten beste RCCekin batera. Hala ere, sRCCen osagai epitelialaren histologia zehatzak ez du aldaketa handirik suposatzen pazienteen maneiu eta pronostikoan (100).

Tumore mota honek erronka handia suposatu dezake diagnostikoaren konfirmazio patologikoa bideratzeko orduan. Neoplasien tamaina eta heterogeneotasun handiak, nekrosi gune zabalek, metastasiak emateko joera handiak, sarkoma klasikoekiko antzekotasun histologikoak eta zantzu mikroskopiko bereizleen faltak oztupoa suposatu dezaketen faktore aipagarriak dira. Gainera, biopsia perkutaneo bidezko laginketak sRCCen agerpen eta hedapena gutsietsi ohi du. Hori dela eta, gaur egun

markatzaile zitologiko zehatzen analisi immunohistokimikoak (IHK) eta bestelako azterketa gehigarriak burutzen dira praktika klinikoan diagnostiko zehatza sendotzeko eta baieztatzeko (11,75). Mikroskopia elektroniko bidez, esate baterako, sarkometan ageri ez diren sRCCen elementuak identifikatzeko aukera dago (desmosomak edo mintz basala). Alabaina, markatzaile epitelial eta mesenkimal zehatzen analisi IHK izaten da teknika hedatuena.

Giltzurrun zelulen leinua edo jatorria bermatzeko PAX2 eta PAX8, organo honen garapen enbriologikoan parte hartzen duten transkripzio faktoreak, metastasien zein tumore handien identifikazio zehatza lortzeko erabilgarriak dira. Epitelio ehunen markatzaileak, hainbat zitokeratina eta *Epithelial-Membrane-Antigen* (EMA) kasu, fokalki adierazi ohi dira osagai sarkomatoidean; sarkoma puruetan, ordea, ez. Jazoera hau sRCCen jatorri epiteliala indartzen duen argudio bezala hartu izan da. *Carbonic-Anhidrase IX* (CAIX) ccRCC azpimotaren entzima espezifikoa da, tumore primarioaren azpimota zehazteko erabili izan dena. Aski deskribatu izan da osagai sarkomatoideek bimentina (markatzaile mesenkimala) adierazi ohi dutela, sarkoma klasikoetan ohikoak diren gainerako markatzaile mesenkimalentzako negatibo izan ohi diren bitartean (desmina eta aktina) (83). DeLongek eta kideek frogatu zuten bezala, zelula sarkomatoideek zitokeratina AE1/AE3 eta bimentina, kasuen %97 eta %56etan adierazten dituzte, hurrenez hurren (101).

2017. urtean, Yuk eta kideek 19 markatzaile IHKen adierazpena ikertu zuten sRCC laginetan (102). Kasu guztiek bimentina adierazten zutela ikusi zuten, eta gutxienez markatzaile epitelial batentzako (*Epithelial-Membrane Antigen* -EMA-, 7 eta 18 zitokeratinak -CK7, CK18-) tindaketa positiboa izan zuen laginen proportzioa %80 izan zen. Bereziki, giltzurrun-ehunen adierazle histogenetiko espezifikoak (CAIX eta *Paired box gene-8 protein* -PAX8-) eta CD10 adierazi zuten zelula sarkomatoideen ehunekoa %76 eta %64 izan ziren, hurrenez hurren. Gainera, Kaplan-Meier analisi bitartez, tumoreen proliferazioarekin erlazionatu izan diren CAIX, p53 eta Bcl-2 markatzaile positiboek pronostiko okerra auresan zezaketela ondorioztatu zuten.

2022. urtean oraindik ez da identifikatu RCC sarkomatoideentzako espezifikoa den markatzaile zelular edota serologikorik. Hala ere, literatura zientifikoan asko dira fenotipo eta gradu desberdineko tumoreak pronostikoarekin korrelazionatu izan

dituzten analisi eta ikerketak, horretarako molekula zehatzen detekzio IHKaz baliatuz. Horren adibide dira ferroportina eta FBXL5 (*F-Box and leucine rich repeat protein 5*) burdinaren metabolismoan inplikaturako proteinak (103); NRP1 (*neuropilin-1*) eta RGS5 (*regulator of G protein signalling 5*) gene proangiogenikoak edota FOXM1 (*forkhead box M1*) desdiferentziazio sarkomatoidearekin erlazionaturako faktoreak (104).

4.7.3. Osagai sarkomatoidearen esanahi pronostikoa

Giltzurrun minbizi baten baitan osagai sarkomatoidea aurkitzeak pronostiko dohakabea suposatzen du pazienteentzat. Izan ere, diagnostikoa jasotzen duten unetik, 6-13 hilabete bitarteko biziraupena izaten dute batez beste, eta funtsean, sRCC dutenek biziraupen txikiagoa dute RCC ez-sarkomatoidea dutenekin alderatuz, edozein izanik tumorearen eta gaixotasunaren estadia. Soilik estadio lokalean dauden horietan lortzen da urte bateko biziraupena. Hala ere, gaixotasun lokalizatua izanik, tratamendu kirurgikoa jasan duten sRCC gehienak errekurrentziak izaten dituzte 2 urte baino gutxiagoan, tumore ez-sarkomatoide lokalizatua dutenen >%90ak 5 urteetan berrizkatzen ez diren bitartean (105). Azkenaldian egindako ikerketek proposatu dutenez, zenbat eta osagai sarkomatoidean aberatsago izan tumore primarioa, orduan eta pronostiko okerragoa opatzen du. (106). Dena dela, gaixo-talde honen 5 urterako biziraupenak aldakuntza minimoa jasan du azken hiru hamarkadetan zehar, nahiz eta teknika kirurgiko hobeak eta tratamendu aukera berriak garatu izan diren (100,105,107). Izan ere, sRCC ikerketa helburu duten saioak mugatuak dira, alde batetik sRCC intzidentzia baxua eta kasu hauen estadio aurreratu eta biziraupen laburrak, horrentzako muga handia suposatzen bait du (83).

4.8. BIOLOGIA TUMORALA

Ikerketa askok izan dute desdiferentziazio sarkomatoidera daramaten gertaerak aztergai. Tumore oldarkor hauen inplikazio kliniko-patologikoak deskribatu badira ere, hauen etiopatogeniaren inguruko galdera askori ezin izan zaie erantzunik eman oraindik. Zeintzuk dira transformazio sarkomatoidea abiarazten duten asaldura genetikoak? Zein seinalizazio-bideen bitartez? Zein baldintza behar dira tumore batean osagai sarkomatoideak eklosioa egin dezan? Tumore aldaera honen intzidentzia

eskasa, pazienteen biziraupen laburra eta jatorrizko tumoreen heterogeneotasun handia *handicap* garrantzitsua izan dira horretan saiatu diren ikerlarientzat.

Giltzurrun sarkoma primarioa ez bezala, RCC sarkomatoidea bi elementu zelularrez osatuta dago, osagai epiteliala (kartzinoma, RCC bera) eta osagai sarkomatoidea (mesenkimala) (45). Osagai mesenkimalaren jatorria argitzeko bidean, hasierako urratsak 2005. urtean Jonesen eta kideen eskutik iritsi ziren. Ikerketa honetan, tumore mistoen zelula argien eta sarkomatoideen arteko erlazio genetikoak aztertu zen, kromosoma aleloen galera-patroien (*allelic loss*) eta zenbait tumore supresoreen adierazpenaren analisiaren bitartez. X kromosomaren inaktibazio patroien datuetan oinarrituta, bi osagai tumoralak zelula aitzindari komunetik eratorri zitezkeela ondorioztatu zuten (108). Halaber, beste ikerketa batzuek ere osagai mesenkimal eta epitelialaren arteko antzekotasun genetikoak deskribatu izan dituzte, alterazio kromosomikoei eta nukleotido bakarreko polimorfismoei dagokienez (83,109).

Nahiz eta jatorria klonala izan, desberdintasun nabariak daude fenotipo epitelial eta sarkomatoidearen artean. Kartzinomen etengabeko hedapenean gertatzen den alterazio genetikoaren metaketak, tumore primarioaren heterogeneotasun genetiko handiarekin batera, azalduko lituzkete bi osagaien arteko desberdintasun genetikoak. Izan ere, zelula sarkomatoideetan minbiziaren gene abiarazleen eta alterazio kromosomikoen karga mutazional handia detektatu izan da, baita aitzindari epitelialetan azaltzen ez ziren mutazio zehatzak ere (RELN, TP53 edo ARID1A, esaterako) (110,111). Horietako batzuk desdiferentziazio prozesuaren seinalizazio intrazelularrean parte hartzen duten bitartekarien geneak dira (84), hala nola, mTOR seinalizazio bidean parte hartzen duen Aurora kinasa (AURKA geneak kodetuta) (112).

4.8.1. *Epithelial-to-Mesenchymal Transition*

Zelula sarkomatoideen jatorria azaltzen duen teoriarik onartuena zera dio: aitzindari zelular epitelialek une jakin batean *Epithelial-to-Mesenchymal Transition* (EMT) izeneko prozesuaren ondorioz desdiferentziatu eta ezaugarri mesenkimalak eskuratzen dituzte, modu honetan tumore sarkomatoideek duten infiltrazio ahalmen eta metastasirako joera handia lortuz. Zelulek ezaugarri epitelialak galdu eta sarkomatoide bilakatzeko prozesua abiaraztea indutzten dituzten baldintza eta mekanismo zehatzak ezezagunak dira oraindik, baina teoria honen alde egiten duten ikerketa ugari publikatu

izan dira literatura zientifikoan (83,113,114,115).

EMT prozesua zelula epitelialetan induzitutako aldaketa fenotipikoak azaltzen dituen prozesua da, zeinetan polaritate zelularra zein mintz basalarekin eta inguruko zelulekin kontaktu-azalera galtzen dituzten, eta miofibroblastoen antzeko zelula fusiforme bihurtzen diren, fenotipo mesenkimala bereganatuz. Neoplasietan duen paperaz gain, EMT garapen-biologiaren prozesu garrantzitsuenetariko bat da, ehun espezializatuak lortzeko funtsezko urratsa baita. Esaterako, giza-enbriogenesisian inplantazio eta gastrulazio prozesuak ahalbidetzeko ezinbestekoa da. Haatik, inflamazio testuinguru batean, ehunen fibrosi eta orbaintze prozesuetan parte har dezake ere, giltzurruneko gutxiegitasun kronikoan adibidez (116-119).

EMT prozesu honi esker, jadanik genetikoki eta epigenetikoki asaldatutako zelula tumoralek alboko ehunak infiltratzeko ahalmena eta mugikortasunerako ezaugarriak jasotzen dituzte, minbiziaren progresio eta diseminazio metastasikorako beharrezko baldintzak direnak. Sakabanatze gaitasuna ez ezik, EMT zelula tumoralen beste ezaugarri biologiko askorekin erlazionatu izan da, hala nola, programatutako heriotza zelularrekiko erresistentzia (anoikis edota ferroptosian), onkogeneek induzitutako seneszentzia goiztiarrari gailentzea, kimioterapiarekiko jarkiera edota ostalariaren sistema immunologikoari ihes egitea, beste batzuen artean (120-122).

Bularreko *basal-like* tumoreen edota melanomaren patogenesisian EMTk duen garrantzia seinalatu izan da (123). Maila zelularrean prozesu honetan parte hartzen duten hainbat molekula identifikatzea lortu izan da. Molekula hauek prozesu zelular desberdin ugarian parte har dezaketen osagaiak dira, hala nola, gene zehatzei asoziatuak transkripzio faktore erregulatuak (*zinc finger* motako Snail, Slug, ZEB1/2; *Basic Helix-Loop-Helix* edo *bHLH* motako Twist, Foxc2), zelulen mintz-zelularren edota zitoeskeletoaren osagaiak (E- eta N-kadherinak, bimentina, β -katenina), matrize extrazelularra degradatzeko entzimak (*Matrix Metalloproteinase*, MMP2 eta MMP9), zelula barneko seinalizazio-bideak (Ras, MAPK, PI3K/Akt, Hippo) edota adierazpen genetikoa erregulatzen duten miRNA (*microRNAs*) eta lncRNA (*long noncoding RNAs*) molekula ugari. EMT eta neoplasiak erlazionatzen dituzten elementu ugari ondo deskribatu dira, nahiz eta prozesuaren ezagutza integrala lortu ez den oraindik ere. Honekin, agerikoa da prozesu koordinatu, dinamiko eta

konplexua dela, maila transkripzional zein post-traskripzionalan, itzulpen genetikoan zein itzulpen ostean aldaketak eragiten dituen epitelio zeluletan. (121).

Giltzurrun-minbiziaren kasuan, kartzinogenesiaren garapen prozesuan EMTekin erlazioatutako gene talde zehatzen adierazpena baloratu zuten osagai mistodun tumore laginetan. Gene horien gainadierazi egiten zirela frogatu zen, esanguratsuenak CDH2, TGF β 1, VIM, CXCR, ZEB1 izanik (124,125). Conantek eta kideek EMT prozesuan parte hartzen duten markatzaileen adierazpena ccRCCtik sRCCrako garapenarekin harremandu zuten (126). Azken hauek, “*cadherin switch*” deitutako E-kadherinaren supresioa eta N-kadherinaren gainadierazpena, mintz zelularretiko β -kateninaren disoziazioa eta Snail eta SPARC (*secreted protein acidic and rich in cysteine*) adierazpen handitua behatu zuten sRCC laginetan.

Ezaguna da ccRCCen ezaugarri bereizlea VHL genearen inaktibazioa dela, HIF transkripzio faktorearen egonkortzea eta honen itu-geneen gainadierazpena suposatzen duena (CAIX eta *Glucose Transporter 1*, GLUT1, adibidez). Zehazki, osagai sarkomatoidearen zein ccRCC laginetan markatzaile hauen (HIF, CAIX, GLUT1) adierazpena aztertu zuten Böstromek eta kideek, sRCC zelulen jatorria ikertzeko helburuarekin (113). Kartzinoma puruekin alderatuta, sRCC tumoreek Ki-67 (proliferazio aktiboaren adierazlea) adierazpen nabarmenki handiagoa erakutsi zuten (127,128). Tumoreen eremu epitelialetan E-kadherina eta β -katenina markatzaileak agerikoak ziren bitartean, eremu sarkomatoideek ez zuten halakorik adierazten. Ez hori bakarrik, bimentina, edota Snail markatzaile mesenkimalen adierazpen handia izan zuten. Gerora, Snail transkripzio faktoreak RCC zeluletan metastasirako prozesua sustatzen duela frogatu egin da, *in vitro* zein *in vivo* (129,130). EMT prozesuaren induktorea den TGF- β 1 zitokina (131) ere aski espresio handia zeukan sRCCk ccRCCkin alderatuta. Zitokina honek EMT induzitzen duten estimuluen artean garrantzitsuenetariko bat dela ezagutarazi da, desdiferentziazio zelularra abiaraziz, zelulen inbasio eta migrazio gaitasun handituarekin eta prozesu immunosupresoreekin harremandu izan dena (132-134).

Analisi morfologiko, ultraestruktural eta immunohistokimikoen emaitzei erreparatuz, zelula sarkomatoideak EMT prozesuaren emaitza direla ondorioztatu da (113,115,117,126,135,136). EMT prozesuaren baliokide funtzionalik gabe

metastasiaren garapena gertatu ezin izango litzatekeela iradoki izan dute adituek, modu honetan sakabanatu beharrean, tumorea sortu den leku berean jarraituko lukeelaren hipotesia mahai gainean jarritz (131,137).

4.8.2. sRCCren karakterizazio genetiko-molekularra

Genetikaren eta biologia molekularren garapen eta ezagutza sakonak tumore hauen diagnostiko eta tratamendurako teknika berriei bidea zabaldu izan die. sRCCen alterazio mutazional eta zitologiko zehatzak identifikatu zituzten lau ikerketa izan dira oinarri eta abiapuntu alor honetan (108,126,138,139). Zehazki, RCC aitzindariaren kartzinogenezian eta EMT prozesuan inplikaturako zenbait generen eta proteinen adierazpenaren asaldurarekin erlazionatu izan zuten sRCCen sorrera (TP53, HIF, GLUT1, CAIX, etab.). Horietako batzuk aurretik aipatu izan dira errebisio honetan.

Geroztik, 2016. urtera arte ez zen lortu sRCC laginen karakterizazio genomikoa burutzea. Alde batetik, Bik eta kideek 21 subjektuen tumoreen osagai epitelial eta mesenkimalen exomen sekuentziazioa lortu eta bien arteko konparazioa burutu zuten (110). Bi osagaiek SSNV (*somatic single-nucleotide variants*) multzo totalaren %41,7 partekatzen zuten, horien artean, VHL, PBRM1, PTEN eta SETD2 geneak ziren maiztasun handienarekin mutaturak zeudenak. Hala ere, sRCC laginen karga mutazionala bost aldiz handiagoa izan zen ccRCCekin alderatuz. LOH espezifikoak identifikatu ziren zelula mesenkimalen artean, 1p, 9, 10, 14, 17p, 18 eta 22 kromosomei eragiten zizkietenak. Mutaturako TP53 geneak zelula sarkomatoideekiko espezifikotasun handia erakutsi zuen, eta osagai honetan BAP1 (*BRCA-1 associated protein 1*) eta ARID1A (*AT-rich interactive domain-containing protein 1A*) gene supresore tumoralen mutazioak ere ohikoak izan ziren. Ikerketa honek sRCCen SSNV berriak ezagutzera eman zituen, aurretik aipaturakoaz gain (FAT1, FAT2 eta FAT3, TSG101, LRIF1, RQCD1 eta PTK7 geneetan). Honenbestez, sRCC aitzindari epitelialaren desdiferentziazio prozesuaren ondorioz eratorritako elementu zirelaren teoria indartu zuten.

Bestetik, Maloufek eta kideek urte berean 26 laginen osagai epitelial zein sarkomatoideen profil genomikoa eskuratu eta alterazio errekurienteak identifikatu zituzten (140). Aurretiko ikerketetan bezala, hauek ere PTEN eta TP53 geneen inaktibazioa identifikatu zuten osagai sarkomatoidean, eta horrez gain, JAK2 genearen

(9p24.1) anplifikazio esanguratsua zegoela ikusi zuten. Lokus berean PDL1 eta PDL2 geneak (*Programmed Death-Ligand*) kokatzen dira, eta hauen ko-anplifikazioa ere IHK bitartez egiaztatu zuten. Azken aurkikuntza hau gradu altuko tumoreetan frogatuta zegoen, baina ez, ordea, tumore sarkomatoideetan. Kawakamik eta kideek huraxe baieztatzearekin batera (141), sRCCetan immunoterapiaren bidezko tratamenduei bideari zabaldu zitzairen.

Aurretik aipatutakoez gain, Wangek eta kideek RELN genearen gainadierazpena sRCC lagin guztiek komunean zutela ikusi zuten (111). RELN geneak reelina deritzon matrizeko proteasa kodetzen du, zeinen adierazpen handituak TGF- β 1 seinalizazio jauzia inhibitzeko gai den, eta beraz, zelulen migrazio eta metastasirako progresioa blokeatzeko gaitasuna esleitu izan zaio. Nahiz eta oraindik ez den hipotesia argitu, Wangen ikerketak reelina itu terapeutiko posiblea izan zitekeela proposatu zuen. Pronostikoari erreparatuz, VHL mutazioak eta 3p21-25 delezio kromosomikoarekin erlacionatutako geneen inaktibazioak (VHL, PBRM1, SETD2 eta BAP1) pazienteen biziraupen orokorraren handitzearekin erlacionatu zen, aldiz, TP53, PTEN edota RELN mutazioak zituztenen pronostikoa ilunagoa zen.

Azken urteetan publikatu diren ikerketek ildo beretik jarraitu dute sRCCen aberrazio genomikoa eta desdiferentziazio prozesua ikertzen. Esaterako, Maloufek eta kideek, Hippo-YAP seinalizazio bidean inplikaturako tartekarien mutazioen maiztasun handia seinalatu izan dute 2020ko ikerketa batean. (142). Hippo-YAP bidea EMT prozesuaren abiarazle eta sustatzaileetako bat da, honen efektore diren NF2, YAP1 edota TAZ transkripzio faktoreek EMT prozesuaren markatzaileak diren geneak aktibatzen baitituzte (VIM, SLUG, ZEB1, esaterako) (143). Lan hauek Hippo-YAP bidea itu terapeutiko potentzial izateren hipotesia fundatu zuten (142).

4.9. sRCC-EN TRATAMEDUA

Gaixotasun lokalizatu ez-metastasikoaren tratamendua erresektzio kirurgikoan oinarritzen den bitartean, tumore metastasikoetan interbentzio honen onura oso mugatua da. Azken kasu hauetan terapia sistemikoak eraginkorrak izan daitezkeela ezaguna da. RCC eta desdiferentziazio sarkomatoidearen patogenesiaren ezagutza berriek aukera terapeutikoen sorta ireki izan dute, eta gaur egun IV estadioan dauden tumoreen tratamendu aukeren artean tirosina kinasen agente inhibitzaileak (TKI),

mTOR inhibitzaileak eta immunoterapian oinarritutako farmakoak (VEGF, PD-1 edota PD-L1 aurkako antigorputz monokonalak) garatu izan dira (14). Hala eta guztiz ere, saio kliniko gehienek ccRCC eta non-ccRCC arteko bereizketa izaten dute pazienteen inklusio irizpideen artean, eta beraz, ccRCC ez diren gainerako azpimotenzako terapia berrien garapenarentzat oztopo handia suposatzen du horrek. Nahiz eta tumore sarkomatoideak ez diren azpimota desberdina kontsideratzen, terapia klasikoek porrot egin dute hauen aurka, eta tratamendu berrien eraginkortasuna frogatzen duten saio klinikoak oso mugatuak dira. VEGFn aurkako farmako antiangiogenikoek eta mTOR seinalizazio bidearen inhibitzaileek erantzun kaskarra erakutsi dute sRCCen aurrean. Gainera, 2022. urtean ere ez dago sRCCen aurkako terapien eraginkortasunaren inguruko informazio fidagarri eta zehatzik, eta indarrean dauden jarraibide edo gidak ikerketa erretrospektiboen ondorioetan oinarritzen dira (144). Ondorioz, paziente hauen aukera terapeutikoen helburu paliatiboa izaten dutenez, pronostikoa etsigarria jarraitzen du izaten zenbait kasutan (14-16,35).

Zelula argien RCCek kimioterapia eta erradioterapiaren aurrean erresistentzia duten aldetik, terapia sistemikoa tumore sarkomatoideen tratamenduaren oinarri garrantzitsuenetarikoa izan da. Azken hamarkadetan, estadio aurreratuan dauden tumoreen tratamenduak aldaketa anitz jasan izan ditu, eta berrikuspen eta gaurkotze lan ugari bidean daude gaur egun. 2005 eta 2015 arteko hamarkadan, “gidaturiko terapiaren garaia” (*The era of targeted therapy*) bezala ezagutzen den horretan, sRCCetan farmako desberdinen eraginkortasuna ikertu zuten saio klinikoen kopurua handitu egin zen. Farmako antiangiogenikoak izan ziren RCC tratamendurako FDAk (*Food and Drug Administration*) onartu zituen lehenak: lehendabizi sorafenib 2005. urtean, pazopanib edo axitinib bezalako beste VEGF hartzaileen inhibitzaileak ondoren. Temsirolimus edo everolimus bezalako farmakoak ere RCCetan erabiltzen hasi ziren (83). Hauetan guztietan terapiarekiko erantzun partziala izan zuen pazienteen proportzioa ez zuen %20a gainditu (%11,1-19), osagai sarkomatoidea tumorearen <%20a hartzen zuen horietan zehazki. Gainera, gaixotasunaren progresioa behatu zen pazienteen %33-57an tratatu osteko lehen urtean zehar (83). Hobekuntza txiki hori nahikoa izan zen aurretik erabiltzen ziren tratamenduei (IL-2 zitokina, IFN- α , agente kimioterapiko zitotoxikoak, etab.) gailentzeko eta lehen lerroko farmakoak bihurtzeko (145).

Geroztik, sRCCen oinarri genomiko-zitologikoak eta EMT prozesuak kartzinogenesisian daukan eskuhartzea sakonki aztertu dituzten ikerketa anitz gauzatu dira. Horrekin batera, itu molekular desberdinen aurkako farmakoak diseinatu eta RCC metastasikoen tratamendurako aukera izan zitezkeela frogatu da saio klinikoetan. Horiek horrela, minbiziaren aurkako immunoterapia garatu zen PD-L1 edo CTLA4 hartzaileen aurkako agenteen erabileraz (*immune-checkpoint inhibitors* -ICI). Farmako hauek minbizi zelulek immunitate sistemaren gain duten eragin inhibitzailea blokeatu egiten dute, linfozitoek zelula tumoralak ezagutzea ahalbidetuz eta erantzun immune zelularra indartuz. RCC laginetan PD-L1 adierazpena pronostiko txarreko markatzailea izan zitekeelaren aldeko ikerketetan oinarrituta, 2015. urtean PD-1 eta PD-L1 molekulen adierazpena aztertu zen sRCC laginetan (146): zelula sarkomatoideen PD-L1en adierazpena 4 graduko ccRCCetan baino handiagoa zen, eta 26 sRCCtik 25 tumorek PD-L1 positibo ziren. PD-L1 adierazpen konstitutibo honek JAK, PDL1 eta PDL2 geneen anplifikazioarekin eta gainadierazpenarekin korrelazionatzen zela ikusi zen (143), 9p24.1 lokusean kokatzen zirenak. Saio kliniko ugari izan dira tratamendu immunoterapikoen eraginkortasuna aztertu izan dituztenak, ICI bakarrik ala TKI antiangiogenikoekin konbinatuta. Horien artean esanguratsuenetariko batek, KEYNOTE-426 saio randomizatuak, pembrolizumab (PD-L1 inhibitzailea) eta axitinib (VEGF inhibitzailea) konbinazioaren eraginkortasuna eta segurtasuna konparatu zituen sunitinib (VEGF inhibitzailea) farmakoak zituen horiekin. Antineoplasikoen konbinazioa jaso zuten RCC metastasikodun pazienteek lehenengo urtean biziraupen handiagoa izan zuten sunitinib jaso zuten horiekin alderatuta (%90 eta %78). sRCC zutenen azpitaldean ere, erantzun orokor eta partzialaren tasak 58,8% vs. 31,5% eta %11,8 vs. %31,5 izan ziren hurrenez hurren, biak pembrolizumab eta axitinib terapiaren alde. Autoreek ondorioztatu zuten ICI eta TKI konbinaketak sRCC sendatzeko tratamendu potentziala izan zitezkeela. Gaur egun, ESMO (*European Society for Medical Oncology*) erakundearen gida terapeutikoen azken eguneraketak estadio aurreratuan edota metastasikoan dauden RCC kasuetan, sRCC barne, PD-L1 inhibitzailea duen terapia konbinatua gomendatzen du lehen leerroko aukera bezala (147-150).

5. KASUAREN EZTABAIDA

Nahiz eta ezohikoa izan, RCCen aldaeren artean heriotza-tasa handiena duen forma tumorala da desdiferentziazio sarkomatoidea erakusten duena. RCCen intzidentziasaren goranzko joera ikusita, hurrengo urteetan ere diagnostikatutako kasu kopuruak gora egingo duela ondorioztatu daiteke. RCCen %5 inguruk ezaugarri sarkomatoideak izango dituela espero da, eta azken hauen erdiak baino gehiagok gaixotasun aurreratua izango dute diagnostiko unean (RCC ez-sarkomatoidea dutenen %15arekin alderatuz). Tumorearen histologiak, gaixotasunaren estadioak eta pazienteen arrisku-estratifikazioak pazienteen maneiu eta tratamendua erabat baldintzatzen dute.

2012. urteko kasu klinikoa gogora ekarriz, 42 urteko pazientearen gaixotasunaren sintoma eta zeinu klinikoek eta honen eboluzio azkarrak izaera gaiztoko tumorea izan zezakeela iradokitzen zuen. Arrisku faktoreei dagokienez, deigarria den aurrekari bakarra metalen manipulazioan datzan lantegi batean lan egin izanak. Ezaguna da AEBn diagnostikatu ziren RCC kasuen erdian obesitatea, tabakoa erretzea edota hipertentsio arteriala bezalako faktoreak gainjartzen zitzaizkiola (151). Giltzurruneko zenbait patologia kronikoen aurrerakinek RCC pairatzeko predisposizioa handitu egiten dutela proposatu da, giltzurrun gutxiegitasun kronikoa, hartutako nefropatia kistikoa, giltzurrun transplantea jaso izana edota hemodialisi beharraren kasu (15). Ebidentzia maila aldakorra izanik ere, lan, bizimodu eta dietarekin erlazionatutako ohiturek ere euren rola izan zezaketen, haragi gorria eta alkohol-kontsumoa edota metal eta toxikoekiko esposizioa horien artean (152-154). Aurreko ideiei kontrajarriz, ariketa fisiko erregularra negatiboki korrelazionatu egin da giltzurrun-minbizia pairatzearekin (155). Errebisio honetan agerian jarri denez gaur egun ezin zaio RCC izateko predisposizioa faktore bakarrari esleitu, eta beraz, bizimodu osasungarria bultzatzen duten neurri orokorrez gain, prebentzio neurri zehatzen eraginkortasuna eztabaidagarria da.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) erakundeak, ordea, RCCen maneiu eta tratamendurako gidaren 2021ko bertsioan minbizia izateko predisposizioa handitzen dituzten sindrome hereditarioen *screening* eta diagnostikorako gomendioak biltzen ditu. Horien artean, ≤ 46 urteko pertsonetan RCC diagnostikatzeko test eta froga genetiko osagarriak burutzeko baldintza nahikoa dela adierazten da, tumore

multifokalak edota familia aurrekariak izatea bezalaxe (14). Kasu zehatz honetan, pronostiko eta biziraupen eskasa zuela jakinik, test genetiko eta diagnostiko gehigarriek izan zezaketen errentagarritasuna zalantzarria da. Datu eta aurrekariari erreparatuta, VHLren asaldurak edota bestelako baldintza genetikoak ezin daitezke baztertu.

Diagnostikoari dagokionez, zuzenean biriketako metastasiak izan ziren gaixotasunaren lehen aztarna. Ondoren, OTAren bidez, foku tumoral gehigarriak detektatu ziren. Nefrektomia totala burutu ostean, histologiaren konfirmazioa egin zen: %90ko osagarri sarkomatoidedun ccRCC. Horren eboluzio azkarra duten pazienteetan diagnostiko goiztiarrerako aukerak oso urriak direla argi dago, eta hortaz, aldaera neoplasiko honen patogenesi eta hasierako faseei buruzko ezagupenean ardazturiko ikerketen premia agerikoa da.

Esan bezala, sRCC diagnostikatzen zaien unean, pazienteen proportzio handi batek tumore handiak edota metastasi sinkronikoak izaten dituzte. Zoritxarrez, paziente hauen 5 urterako biziraupen tasa egonkor mantendu da azken 30 urteetan zehar (%23,5-33 artean) (83), edozein izanik jasotako tratamendua. Estadio lokalizatuan, nefrektomia erradikala da erreferentziatzeko prozedura. Ikerketa erretrospektiboetan helburu sendagarria zeukan tratamendu kirurgikoa jaso zuten pazienteen %77-80an errekkurentziak 5-26 hilabeteren buruan ematen zirela ikusi zen (156). Metastasiak dituzten gaixoen artean, ikerketa epidemiologikoen kirurgia zitorreduktiboaren alde egiten dute (157), terapia sistemikoan soilik oinarritutako tratamenduarekin alderatuz. Alevizakosek eta kideek 2020. urtean ordurarteko sRCCen kohortarik handiena zuen ikerketa epidemiologikoa burutu zuten (107), non metastasi-fasean zeuden 472 pazienteen artean, nefrektomia jaso zuten horiek 1, 3 eta 5 urterako biziraupen tasa handiagoak izan zituzten terapia sistemikoa zuzenean jaso zuten horiekin konparatuz (%33,7, %10,8, %6,2 nefrektomia taldean; %11,5, %1,9, %0 kirurgia jaso ez zuten taldean; 1, 3 eta 5 urterako gaixotasunari esleitutako biziraupen tasa espezifikoak, hurrenez hurren). Hala ere, gaur egun ere ez da randomizatutako ikerketarik gauzatu alor honetan, eta autore batzuek operazio ondorengo suspertze faseak terapia sistemikoaren hasiera atzeratuko lukeela argudiatuz, kirurgia paliatiboaren onura zalantzan jarri dute (158). Eztabaida honetan kontuan hartu beharra dago nefrektomia burutzen den arte, osagai sarkomatoidea detektatzea lortzen ez dela. Azkenaldian

publikatu diren artikulua eta gida terapeutikoez nefrektomia erradikala soilik paziente zehatzetan gomendatzen dute, baita helburu paliatiboarekin, sintomen gutxipena helburu duen kasuetan ere (159).

Berrikuspen honetan aipatzen den kasu klinikoan, nefrektomia erradikalaz gain, kimioterapia bidezko tratamendua hautatu zen lehen aukera moduan (doxorribizina + gemzitabina). Gaixotasunak aurrera egin zuen hilabete bat baino gutxiagoren buruan, eta pazopanib bidezko tratamendu sistemikoa eman zitzaion (TKI). Azken honek porrot egin zuen baita ere. Hirugarren aukera temsirolimus mTOR inhibitzailean oinarritutako pauta antineoplasikoa izan zen. Terapia sistemiko adjuwantearen une horretan, ECOG 8802 saio klinikoak agente zitotoxikoz tratatutako tumoreen artean 2 pazienteetan erantzun totala ikusi zela ezagutzera eman zuen (160). Gainera, sarkoma puruen aurka tratamendu bera onartuta zegoen. Beraz, kimioterapia eraginkor suertatu zitekeelaren itxaropen txikia zegoen. Hala ere, paziente honen biziraupena garai horretako tasarekin bat dator: diagnostikoa egin zenetik 9 hilabete eskas biziraun zuen.

sRCCak aldera tumoral arraroak diren heinean, helburu dituzten saio klinikoak oso eskasak dira. Gaixotasun oldarkor honen aurka tratamendu klasikoek eraginkortasun eskasa izan dute, hemen aztertutako kasu klinikoak da horren adibidea. Tumore hauen PD-1 eta PD-L1 markatzaileen adierazpena aztertu duten ikerketek farmako antineoplasiko immunomodulatuak aukera terapeutiko interesgarria izan zitezkeela proposatu ondoren, ESMO gidaren azken eguneraketak farmako hauek gomendatzen ditu sRCCen tratamendurako lehen aukera bezala (ESMO guidelines, 2021). Geroztik, pembrolizumab eta axitinib immuno-onkoterapikoak erabiliz Ipar Carolinako estatuan sRCC kasu baten erantzun patologiko osoa lortu izan dute (Neuzil), baita Japonian gaixotasun metastasiko errekurrentea zuen kasu baten erremisio patologikoa ipilimumab eta nivolumab konbinazioa erabiliz (162).

Berrikusketa bibliografiko honek agerian jartzen du medikuntzan orokorrean eta onkologian bereziki ikerketa zientifikoak duen garrantzia.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Chang A, Laszik ZG. The kidney. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease-n, 10. edizioa, Kumar V, Abbas AK, Aster JC, 2020, Elsevier/Saunders, Philadelphia PA, 895-952 orr.
2. Delahunt B, Eble JN. History of the development of the classification of renal cell neoplasia. Clin Lab Med. 2005;25(2):231-v.
3. Young RH, Eble JN. The history of urologic pathology: an overview. Histopathology. 2019;74(1):184-212.
4. González Martínez P, Salazar Agorria A, Bravo Ruiz E, Suarez Tornin MJ, Vega Manrique R. Hypernephroma with tumor thrombus of the inferior vena cava. Cir Esp. 2014;92(9):632-633.
5. Oberling C, Rivièrè M, Haguénau F. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their renal origin. Nature. 1960;186:402-403.
6. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 1969;101(3):297-301.
7. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH. Histological typing of kidney tumours. Geneva: World Health Organization, 1981.
8. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6(7):655-663.
9. Szücs S, Müller-Brechlin R, DeRiese W, Kovacs G. Deletion 3p: the only chromosome loss in a primary renal cell carcinoma. Cancer Genet Cytogenet. 1987;26(2):369-373.
10. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer. 1997;80(5):987-989.
11. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):93-105.
12. Eble JN, Sauter G, Epstein J, et al. World Health Organization classification of

- tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004.
13. Midha D, Menon S, Josephine S, et al. Gross reporting of adult kidney tumor specimens: A comprehensive evidence-based review. *Indian J Cancer*. 2021;58(4):493-500.
 14. Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, et al. NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(9):1160-1170.
 15. Peñas M, Nalda I, Bernier L. Cáncer renal. *Medicine* 2021;13(26):1431-1440.
 16. Motzer RJ. Renal cell carcinoma. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, 20. edizioa *Harrison's Principles of Internal Medicine-n*, 2018, McGraw-Hill Education, New York, 616-619.
 17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
 18. Seom.org. 2022. El cáncer en cifras - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica (online) Eskuragarri hemen: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras> [2022ko martxoaren 6an].
 19. Redecan.org. 2022. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. (online) Eskuragarri: <https://redecn.org/storage/documents/873877e1-af1b-43fe-8d97-0ee1434fe261.pdf> [2022ko martxoaren 6an].
 20. SEER Explorer. <https://seer.cancer.gov/explorer/index.html>. Accessed March 2, 2021.
 21. Islami F, Ward EM, Sung H, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(12):1648-1669.
 22. Nguyen CT, Campbell SC. Staging of renal cell carcinoma: past, present, and future. *Clin Genitourin Cancer*. 2006;5(3):190-197.
 23. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020;11(3):79-87.
 24. WCRF International. 2022. Kidney cancer: What causes kidney cancer? (online) Eskuragarri: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/kidney->

- cancer [2022ko martxoaren 7an].
25. Euskadi.eus 2020. Informe de mortalidad de 2020. (online) Eskuragarri: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registros_mortalidad/es_def/adjun tos/Informe-Mortalidad-2020.pdf [2022ko martxoaren 7an]
 26. Ine.es. 2022. Defunciones según la Causa de Muerte, año 2020. (online) Eskuragarri hemen: https://www.ine.es/prensa/edcm_2020.pdf [2022ko martxoaren 7an].
 27. Souza DLB, Bernal MM. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer renal en España: estimaciones y proyecciones para el período 1998-2022. *Actas urol esp.* 2012;36(9):521-526
 28. Zequi S de C, Mourao TC, de Oliveira MM, Curado MP, Gueglio G, de Costa WH, Zuniga A, et al. Predictors of survival outcomes in non-metastatic renal cell carcinoma in Latin America and Spain: a multicentric analysis. *Kidney Cancer.* 2019;3(4):253-261.
 29. Mourão TC, Abreu D, Carvalhal GF, et al. Small renal masses in Latin-American population: characteristics and prognostic factors for survival, recurrence and metastasis - a multi-institutional study from LARCG database. *BMC Urol.* 2020;20(1):85.
 30. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17009.
 31. Abdulfatah E, Kennedy JM, Hafez K, et al. Clinicopathological characterisation of renal cell carcinoma in young adults: a contemporary update and review of literature. *Histopathology.* 2020;76(6):875-887.
 32. Alcaraz A. Tumores del riñón y del urotelio. Rozmán C, Cardellach F. Farreras-Rozmán *Medicina Interna-n*, 18ª edición, 2016, Elsevier, Barcelona, 919-923.
 33. Bajorin DF. Tumores renales, de la vejiga, de los uréteres y de la pelvis renal. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna-n*, 25ª edición, 2016, Elsevier, Barcelona, 1346-1352.
 34. Odisho AY, Greene KL. Renal parenchymal neoplasms. En McAnintz JW, Lue TF, Smith & Tanagho's *General Urology*, 19th Edition, 2020, McGraw-Hill Education, New York, 329-350 orr.
 35. McNamara MA, Zhang T, Harrison MR, George DJ. *Cancer of the Kidney.*

- Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology-n, 6.edizioa, 2020, Elsevier, 361-1381.e4.
36. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract.* 1986;181(2):125-143.
 37. Bhatt JR, Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2014;11(9):517-525.
 38. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol.* 2003;170(6 Pt 1):2163-2172.
 39. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Genetic Alterations in Renal Cancers: Identification of The Mechanisms Underlying Cancer Initiation and Progression and of Therapeutic Targets. *Medicines (Basel).* 2020;7(8):44.
 40. Gulati S, Vogelzang NJ. Biomarkers in renal cell carcinoma: Are we there yet?. *Asian J Urol.* 2021;8(4):362-375.
 41. Cimadamore A, Cheng L, Scarpelli M, et al. Towards a new WHO classification of renal cell tumor: what the clinician needs to know-a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2021;10(3):1506-1520.
 42. Qi X, Li Q, Che X, Wang Q, Wu G. The Uniqueness of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Summary of the Process and Abnormality of Glucose Metabolism and Lipid Metabolism in ccRCC. *Front Oncol.* 2021;11:727778.
 43. Wettersten HI, Aboud OA, Lara PN Jr, Weiss RH. Metabolic reprogramming in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(7):410-419.
 44. Lucarelli G, Ferro M, Loizzo D, et al. Integration of Lipidomics and Transcriptomics Reveals Reprogramming of the Lipid Metabolism and Composition in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Metabolites.* 2020;10(12):509.
 45. Valladares M, Aparicio G, Díaz S, Jiménez P, García R, Antón LM. Origin of renal cell carcinomas. *Clin Transl Oncol.* 2008;10(11):697-712.
 46. Knudson AG Jr, Strong LC. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48(2):313-324.
 47. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A. 1971;68(4):820-823.
48. Quintero M, Mackenzie N, Brennan PA. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(5):465-468.
 49. Ku JH, Park YH, Myung JK, Moon KC, Kwak C, Kim HH. Expression of hypoxia inducible factor-1 α and 2 α in conventional renal cell carcinoma with or without sarcomatoid differentiation. *Urol Oncol*. 2011;29(6):731-737.
 50. Ebru T, Fulya OP, Hakan A, et al. Analysis of various potential prognostic markers and survival data in clear cell renal cell carcinoma. *Int Braz J Urol*. 2017;43(3):440-454.
 51. Hakimi AA, Chen YB, Wren J, et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63(5):848-854.
 52. Kapitsinou PP, Haase VH. The VHL tumor suppressor and HIF: insights from genetic studies in mice. *Cell Death Differ*. 2008;15(4):650-659.
 53. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013;499(7456):43-49.
 54. Fatima A, Mushtaq S, Loya A, Hassan U, Sheikh UN. Expression Of Bap1 In Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022;34(2):283-287.
 55. Kapur P, Setoodeh S, Araj E, et al. Improving Renal Tumor Biopsy Prognostication With BAP1 Analyses. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(2):154-165.
 56. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2013;45(8):860-867.
 57. Li L, Shen C, Nakamura E, et al. SQSTM1 is a pathogenic target of 5q copy number gains in kidney cancer. *Cancer Cell*. 2013;24(6):738-750.
 58. Tippu Z, Au L, Turajlic S. Evolution of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2021;7(1):148-151.
 59. Mitchell TJ, Turajlic S, Rowan A, et al. Timing the Landmark Events in the Evolution of Clear Cell Renal Cell Cancer: TRACERx Renal. *Cell*. 2018;173(3):611-623.e17.
 60. Cooper GM, Hausman RE. *La Célula*. 6ª edición. Madrid: Editorial Marbán, 2014, 713-759.
 61. Gil-Bazo I, Baraibar I, Castañón E, et al. *Biología celular del cáncer*. Calvo A,

- Biología Celular Biomédica, 1ª edición. Barcelona: Elsevier, 2015, 365-393.
62. Bakouny Z, Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. UpToDate. 2021eko urriaren 21ean.
 63. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-720.
 64. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(7):655-663.
 65. Brooks SA, Brannon AR, Parker JS, et al. ClearCode34: A prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2014;66(1):77-84.
 66. Leibovich BC, Blute ML, Chevillet JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003;97(7):1663-1671.
 67. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3316-3322.
 68. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2530-2540.
 69. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):293-300.
 70. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol.* 2014;25(1):149-154.
 71. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1769-1770.
 72. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-731.

73. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022;128(11):2085-2097.
74. Moch H. An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. *Semin Cancer Biol*. 2013;23(1):3-9.
75. Algaba F, Akaza H, López-Beltrán A, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):634-643.
76. Farrow GM, Harrison EG Jr, Utz DC, ReMine WH. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. I. *Cancer*. 1968;22(3):545-550.
77. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol*. 1997;183(2):131-133.
78. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997;80(5):987-989.
79. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of sarcomatoid renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol*. 2003;18(2):551-555.
80. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1490-1504.
81. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, 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(4):435-441.
82. Caliò A, Segala D, Munari E, Brunelli M, Martignoni G. MiT Family Translocation Renal Cell Carcinoma: from the Early Descriptions to the Current Knowledge. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1110.
83. Blum KA, Gupta S, Tickoo SK, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology, natural history and management. *Nat Rev Urol*. 2020;17(12):659-678.
84. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(3):275-284.
85. Tomera KM, Farrow GM, Lieber MM. Sarcomatoid renal carcinoma. *J Urol*.

- 1983;130(4):657-659.
86. Bertoni F, Ferri C, Benati A, Bacchini P, Corrado F. Sarcomatoid carcinoma of the kidney. *J Urol.* 1987;137(1):25-28.
 87. Ro JY, Ayala AG, Sella A, Samuels ML, Swanson DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer.* 1987;59(3):516-526.
 88. Sella A, Logothetis CJ, Ro JY, Swanson DA, Samuels ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A treatable entity. *Cancer.* 1987;60(6):1313-1318.
 89. Shuch B, Said J, La Rochelle JC, et al. Cytoreductive nephrectomy for kidney cancer with sarcomatoid histology--is up-front resection indicated and, if not, is it avoidable?. *J Urol.* 2009;182(5):2164-2171.
 90. Lebacle C, Pooli A, Bessedé T, Irani J, Pantuck AJ, Drakaki A. Epidemiology, biology and treatment of sarcomatoid RCC: current state of the art. *World J Urol.* 2019;37(1):115-123.
 91. Jeong D, Raghunand N, Hernando D, et al. Quantification of sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma on magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(4):373-382.
 92. Abel EJ, Carrasco A, Culp SH, et al. Limitations of preoperative biopsy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison to surgical pathology in 405 cases. *BJU Int.* 2012;110(11):1742-1746.
 93. Keskin SK, Msaouel P, Hess KR, et al. Outcomes of Patients with Renal Cell Carcinoma and Sarcomatoid Dedifferentiation Treated with Nephrectomy and Systemic Therapies: Comparison between the Cytokine and Targeted Therapy Eras. *J Urol.* 2017;198(3):530-537.
 94. Schieda N, Thornhill RE, Al-Subhi M, et al. Diagnosis of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma With CT: Evaluation by Qualitative Imaging Features and Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(5):1013-1023.
 95. Meng X, Shu J, Xia Y, Yang R. A CT-Based Radiomics Approach for the Differential Diagnosis of Sarcomatoid and Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7103647.
 96. Zhu H, Zhao S, Zuo C, Ren F. FDG PET/CT and CT Findings of Renal Cell Carcinoma With Sarcomatoid Differentiation. *AJR Am J Roentgenol.*

- 2020;215(3):645-651.
97. Gao J, Xu Q, Fu Y, et al. Comprehensive evaluation of 68Ga-PSMA-11 PET/CT parameters for discriminating pathological characteristics in primary clear-cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):561-569.
 98. Krishnan B, Truong LD. Renal epithelial neoplasms: the diagnostic implications of electron microscopic study in 55 cases. *Hum Pathol*. 2002;33(1):68-79.
 99. 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(1):46-54.
 100. Shuch B, Bratslavsky G, Shih J, et al. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012;109(11):1600-1606.
 101. 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(6):636-640.
 102. 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(1):293.
 103. Park CK, Heo J, Ham WS, Choi YD, Shin SJ, Cho NH. Ferroportin and FBXL5 as Prognostic Markers in Advanced Stage Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2021;53(4):1174-1183.
 104. Yoshida T, Ohe C, Ikeda J, et al. Integration of NRP1, RGS5, and FOXM1 expression, and tumour necrosis, as a postoperative prognostic classifier based on molecular subtypes of clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2021;7(6):590-603.
 105. Trudeau V, Larcher A, Sun M, et al. Comparison of oncologic outcomes between sarcomatoid and clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2016;34(10):1429-1436.
 106. Adibi M, Thomas AZ, Borregales LD, et al. Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with

- sarcomatoid dedifferentiation. *Urol Oncol*. 2015;33(10):427.e17-427.e4.27E23.
107. Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, Msaouel P, Appleman LJ. Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: Population-Based Study of 879 Patients. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(3):e447-e453.
 108. Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Jain S, Cheng L. Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation. *Cancer*. 2005;104(6):1195-1203.
 109. Sircar K, Yoo SY, Majewski T, et al. Biphasic components of sarcomatoid clear cell renal cell carcinomas are molecularly similar to each other, but distinct from, non-sarcomatoid renal carcinomas. *J Pathol Clin Res*. 2015;1(4):212-224.
 110. Bi M, Zhao S, Said JW, et al. Genomic characterization of sarcomatoid transformation in clear cell renal cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(8):2170-2175.
 111. Wang Z, Kim TB, Peng B, et al. Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma Has a Distinct Molecular Pathogenesis, Driver Mutation Profile, and Transcriptional Landscape. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6686-6696.
 112. Pal SK, He M, Tong T, et al. RNA-seq reveals aurora kinase-driven mTOR pathway activation in patients with sarcomatoid metastatic renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res*. 2015;13(1):130-137.
 113. Boström AK, Möller C, Nilsson E, Elfving P, Axelson H, Johansson ME. Sarcomatoid conversion of clear cell renal cell carcinoma in relation to epithelial-to-mesenchymal transition. *Hum Pathol*. 2012;43(5):708-719.
 114. Sircar K, Yoo SY, Majewski T, et al. Biphasic components of sarcomatoid clear cell renal cell carcinomas are molecularly similar to each other, but distinct from, non-sarcomatoid renal carcinomas. *J Pathol Clin Res*. 2015;1(4):212-224.
 115. He H, Magi-Galluzzi C. Epithelial-to-mesenchymal transition in renal neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2014;21(3):174-180.
 116. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139(5):871-890.
 117. Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1417-1419.

118. Nieto MA. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:347-376.
119. Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis. *Cell Tissue Res.* 2012;347(1):103-116.
120. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci.* 2010;101(2):293-299.
121. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(2):97-110.
122. Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology.* 2007;39(3):305-318.
123. Sarrió D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, Cano A, Moreno-Bueno G, Palacios J. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res.* 2008;68(4):989-997.
124. Tun HW, Marlow LA, von Roemeling CA, et al. Pathway signature and cellular differentiation in clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2010;5(5):e10696.
125. Chen D, Gassenmaier M, Maruschke M, et al. Expression and prognostic significance of a comprehensive epithelial-mesenchymal transition gene set in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2014;191(2):479-486.
126. Conant JL, Peng Z, Evans MF, Naud S, Cooper K. Sarcomatoid renal cell carcinoma is an example of epithelial--mesenchymal transition. *J Clin Pathol.* 2011;64(12):1088-1092.
127. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer.* 2000;89(3):604-614.
128. Visapää H, Seligson D, Huang Y, et al. Ki67, gelsolin and PTEN expression in sarcomatoid renal tumors. *Urol Res.* 2003;30(6):387-389.
129. Ni D, Ma X, Li HZ, et al. Downregulation of FOXO3a promotes tumor metastasis and is associated with metastasis-free survival of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(7):1779-1790.

130. Mikami S, Katsube K, Oya M, et al. Expression of Snail and Slug in renal cell carcinoma: E-cadherin repressor Snail is associated with cancer invasion and prognosis. *Lab Invest.* 2011;91(10):1443-1458.
131. Wendt MK, Smith JA, Schiemann WP. Transforming growth factor- β -induced epithelial-mesenchymal transition facilitates epidermal growth factor-dependent breast cancer progression. *Oncogene.* 2010;29(49):6485-6498.
132. Massagué J, Gomis RR. The logic of TGF β signaling. *FEBS Lett.* 2006;580(12):2811-2820.
133. Han G, Lu SL, Li AG, et al. Distinct mechanisms of TGF- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis during skin carcinogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115(7):1714-1723.
134. Tretbar S, Krausbeck P, Müller A, et al. TGF- β inducible epithelial-to-mesenchymal transition in renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2019;10(15):1507-1524.
135. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1429-1437.
136. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition [published correction appears in *J Clin Invest.* 2010 May 3;120(5):1786]. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420-1428.
137. Massagué J, Gomis RR. The logic of TGF β signaling. *FEBS Lett.* 2006;580(12):2811-2820.
138. Oda H, Nakatsuru Y, Ishikawa T. Mutations of the p53 gene and p53 protein overexpression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinomas. *Cancer Res.* 1995;55(3):658-662.
139. Tickoo SK, Alden D, Olgac S, et al. Immunohistochemical expression of hypoxia inducible factor-1 α and its downstream molecules in sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007;177(4):1258-1263.
140. Malouf GG, Ali SM, Wang K, et al. Genomic Characterization of Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Dedifferentiation Pinpoints Recurrent Genomic Alterations. *Eur Urol.* 2016;70(2):348-357.
141. Kawakami F, Sircar K, Rodriguez-Canales J, et al. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma

- and sarcomatoid dedifferentiation. *Cancer*. 2017;123(24):4823-4831.
142. Malouf GG, Flippot R, Dong Y, et al. Molecular characterization of sarcomatoid clear cell renal cell carcinoma unveils new candidate oncogenic drivers. *Sci Rep*. 2020;10(1):701.
 143. Gupta S, Cheville JC, Jungbluth AA, et al. JAK2/PD-L1/PD-L2 (9p24.1) amplifications in renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation: implications for clinical management. *Mod Pathol*. 2019;32(9):1344-1358.
 144. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma - re-defining the first-line of treatment: A meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2020;136:195-203.
 145. Kyriakopoulos CE, Chittoria N, Choueiri TK, et al. Outcome of patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(2):e79-e85.
 146. Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Differentiation. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(12):1303-1307.
 147. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:706-720.
 148. Cella D, Motzer RJ, Suarez C, et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(2):292-303.
 149. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380:1116-1127.
 150. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1370-1385.
 151. McLaughlin, J., Lipworth, L., Tarone, R., Blot, W. *Cancer Epidemiology and*

- Prevention. Oxford University Press; Oxford: 2006. Kidney cancer; p. 1087-1100.
152. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7(5):245-257.
 153. Faramawi MF, Johnson E, Fry MW, Sall M, Zhou Y. Consumption of different types of meat and the risk of renal cancer: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007;18(2):125-133.
 154. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1695-1706.
 155. Tavani A, Zucchetto A, Dal Maso L, et al. Lifetime physical activity and the risk of renal cell cancer. *Int J Cancer*. 2007;120(9):1977-1980.
 156. Merrill MM, Wood CG, Tannir NM, et al. Clinically nonmetastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation: Natural history and outcomes after surgical resection with curative intent. *Urol Oncol*. 2015;33(4):166.e21-166.e1.66E29.
 157. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(5):417-427.
 158. Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int*. 2010;106(2):218-223.
 159. Motzer RJ, Russo P. Cytoreductive Nephrectomy - Patient Selection Is Key. *N Engl J Med*. 2018;379(5):481-482.
 160. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol*. 2012;29(2):761-767.
 161. Neuzil K, Gessner K, Hedgepeth J, et al. Complete Pathologic Response to Pembrolizumab and Axitinib in a Patient With Sarcomatoid RCC and Ocrelizumab-Treated Multiple Sclerosis. *Urology*. 2021;S0090-4295(21)01186-9.
 162. Sejima T, Masago T, Yoshida M, et al. Pathological eradication of recurrent metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid component by nivolumab plus ipilimumab combination therapy. *Int Cancer Conf J*. 2021;10(4):285-289.

