

I/132/93

SARCOMAS EPITELIOIDES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA (1970-1993)

Luis Fernando Jaramillo * - Ligia Inés Restrepo **

RESUMEN :

Se revisaron y reclasificaron 15 casos confirmados de sarcoma epitelioides en un período de 23 años (1970-1993) en el I.N.C., diagnosticados con base en los criterios enunciados por Enzinger en 1970; se hizo la correlación con la presentación clínica, aspectos morfológicos y diferentes modalidades terapéuticas. Se establecen criterios con valor pronóstico como edad, localización de las lesiones, índice mitótico y/o hemorragia tumoral y presencia o ausencia de recurrencias o metástasis.

En este estudio se concluye que los tumores vistos en pacientes mayores de 35 años, de aspecto multinodular, de carácter infiltrativo, localizados proximalmente al eje axial corporal y con alto índice de mitosis, necrosis y hemorragia tienen un curso clínico más agresivo, con frecuentes recurrencias y metástasis y pobre sobrevida media.

Desde el punto de vista terapéutico encontramos que los pacientes sometidos a cirugía radical, seguida de radioterapia y quimioterapia múltiple complementaria fueron los que presentaron una mayor y mejor sobrevida.

PALABRAS CLAVES

Sarcoma epitelioides, necrosis, mitosis, hemorragia.

I. INTRODUCCION

A partir de la primera descripción realizada por el Dr. Franz Enzinger en 1970 (1) los sarcomas epitelioides han sido aceptados como un tipo distintivo de tumores de tejidos blandos con características clinico-patológicas que los hacen singulares.

Estas neoplasias suelen ser confundidas tanto por clínicos como por patólogos con numerosas entidades benignas y malignas, como procesos granulomatosos crónicos, fasciitis nodulares, histiocitomas fibrosos malignos y benignos, sarcomas sinoviales, melanomas y carcinomas escamocelulares ulcerados (1 - 12 - 14).

Clínicamente los S.E. se presentan como masas relativamente indoloras pero de curso implacable, con numerosas recurrencias locales y frecuentes metástasis principalmente a ganglios linfáticos regionales, pulmón y piel del cuero cabelludo; además hay algunos casos raros de metástasis tempranas, detectadas antes que el tumor primario (6 - 12). La enfermedad es usualmente vista en adultos jóvenes, particularmente con compromiso de manos, dedos y antebrazos y en menor frecuencia de miembros inferiores, por masas uni o multinodulares constituídas por acúmulos de células epitelioides grandes, eosinofílicas con tendencia a crecer a lo largo de los planos fasciales, aponeurosis o vainas tendinosas (1 - 3 - 12 - 14); además se han descrito tumores primarios en sitios inusuales como pene y vulva donde el curso clínico es de mayor agresividad (8).

El pronóstico de estos tumores está determinado principalmente por su localización anatómica, sexo y edad de los pacientes, recurrencias locales, metástasis a distancia y por características morfológicas como el índice de mitosis, los porcentajes de necrosis y hemorragia tumoral, la invasión vascular y en menor grado la neural y la intensidad de la respuesta inflamatoria linfocitaria.

En esta revisión se toman en cuenta todos estos aspectos, así como su comportamiento clínico y las diferentes modalidades terapéuticas buscando establecer criterios claros de diagnóstico y tratamiento; siendo este el primer trabajo que sobre esta entidad se realiza en nuestro medio y que nos permite conocer sus formas de presentación y evolución en nuestra población.

II. MATERIALES Y METODOS

Se revisaron todos los casos diagnosticados como S.E. en el I.N.C. a partir de Noviembre de 1970 (fecha de la aparición del artículo original del Dr. Enzinger en la revista CANCER Vol. 26 de 1970) hasta Febrero de 1993.

En nuestra Institución el primer caso confirmado lo encontramos en el año 1977.

Es importante tener en cuenta que solo a partir del año 1976 al Sarcoma Epitelioide se dió el código M8804-3 en el CIE-0/76; por lo tanto se revisaron los casos codificados como Sarcomas S.A.I. (no especificados) entre 1970 y 1976 para detectar los casos no clasificados.

Para la búsqueda se utilizaron los archivos de los Departamentos de Patología y Estadística (Sección de Control y Seguimiento); encontrándose un total de 17 casos con diagnóstico codificado de Sarcoma Epitelioide (S.E.), 1 caso clasificado como Sarcoma S.A.I., el cual tanto clínica como morfológicamente se reclasificó como Sarcoma Epitelioide y se incluyó en el presente estudio.

Para la inclusión en la muestra los requisitos fueron :

- Disponibilidad adecuada del material histológico (placas y/o bloques de parafina) revisado por dos observadores.

- Disponibilidad de la historia clínica.

De los 18 casos iniciales, se descartaron tres, que fueron reclasificados como un caso a melanoma epitelióide; un caso a tumor de células gigantes de vaina tendinosa y un caso a histiocitoma fibroso maligno; quedando en total 15 casos con diagnóstico confirmado.

Los diferentes aspectos analizados fueron :

1. Consideraciones Clínicas : Se evaluaron los siguientes parámetros utilizando como fuente de datos la historia clínica.
 - Edad de los pacientes al momento del diagnóstico
 - Sexo
 - Tiempo de evolución de la enfermedad
 - Forma de presentación clínica
 - Localización anatómica de la lesión
 - Antecedentes de trauma local
 - Diagnóstico inicial y conducta asumida
 - Tiempo transcurrido entre la aparición de signos y síntomas y la consulta médica inicial.
 - Método utilizado para establecer el diagnóstico definitivo
 - Recidivas : Frecuencia, sitio y tratamiento
 - Tiempo transcurrido entre el diagnóstico definitivo y la aparición de las recidivas.
 - Metástasis : frecuencia, sitio y tratamiento
 - Tiempo transcurrido entre el diagnóstico definitivo y la aparición de las metástasis.
 - Aspectos radiológicos del tumor
 - Estado actual de los pacientes (seguimiento)
 - Análisis de sobrevida.

2. Consideraciones Anatómo-patológicas :

Se determinaron las características macroscópicas de las lesiones en cuanto a tamaño, consistencia y aspecto basados en las descripciones consignadas en los protocolos de patología quirúrgicas del archivo del departamento.

En el estudio histológico se hizo énfasis en la valoración de los aspectos microscópicos que tienen valor pronóstico y que fueron postulados por Enzinger y Chase (12).

El estudio microscópico se hizo en forma conjunta por los autores en preparaciones de biopsias o especímenes quirúrgicos de los tumores primarios, recidivas y metástasis, que habían sido previamente fijados en formol al 10% incluidos en parafina y coloreadas con H/E.

Coloraciones de inmunohistoquímica fueron realizadas en casos donde fue posible conseguir los bloques de parafina; aunque el diagnóstico definitivo en el gran porcentaje de casos e hizo con las técnicas histológicas de rutina.

Los aspectos valorados fueron :

a. Índice mitótico : Los rangos evaluados fueron de 1 mitosis x 10 campos de gran aumento; 2 mitosis x 10 C.G.A. y 3 o más mitosis x 10 C.G.A.

b. Necrosis y/o Hemorragia : se valoró en forma cualitativa así : leve, moderada y severa.

c. Respuesta inflamatoria linfocitaria : Se valoró en forma cualitativa así : leve, moderada y severa.

d. Invasión : Tanto vascular como neural.

e. Patrón : Se valoró si la lesión presentaba patrón clásico (nodular) o no clásico (desmoplásico infiltrante).

Se realizó estudios de inmunoperoxidasa en 8 casos donde se disponía de los bloques de parafina; en todos se hizo Citoqueratina, EMA y Proteína S100 y en algunos además CEA, alfa-1-antitripsina y factor VIII.

3. Consideraciones Terapéuticas :

Se discriminan las modalidades terapéuticas en :

- a. Resección local y resección local ampliada.
- b. Cirugía oncológica radical.
- c. Tratamiento complementario - Radioterapia
Quimioterapia

4. Consideraciones Estadísticas :

- a. Codificación de los datos : con el programa D.Base III plus
- b. Análisis de frecuencias : con el programa EPI INFO 5.0
- c. Análisis de sobrevida : con el método del "producto límite" de Kaplan-Meier. La sobrevida se determinó con el programa True-Epistat.
- d. Los gráficos se hicieron con el programa Harvard Graphics.

III. RESULTADOS

A. Consideraciones Clínicas :

- 1. Edad y sexo : De los 15 pacientes de la serie se encontraron 6 hombres (40%) y 9 mujeres (60%), para una relación mujeres:hombres de 1,5:1. Ver gráfico No. 1

En el momento del diagnóstico definitivo las edades estaban en un rango de 17 años para el paciente de menor edad y 53 años para el de mayor edad con una media de 33,27 años; sin

embargo el 73.3% de los pacientes se encontraron entre 20 y 38 años.

Además se hizo la subdivisión de la muestra en 2 grupos etáreos bien definidos correspondientes a los pacientes menores y mayores de 35 años, donde la enfermedad tuvo un comportamiento diferente, con notable variación en la tasa de sobrevida. Ver gráfico No. 2

2. Localización del tumor primario : De los 15 casos, 10 fueron encontrados en diferentes porciones de los miembros superiores (66.7%); 3 casos en los miembros inferiores (20%) y los 2 casos restantes en la region vulvar (13.3%). Ver gráfico No. 3

3. Presentación Clínica : En 7 de 15 pacientes (46.7%) la enfermedad se presentó clínicamente como masas uninodulares localizadas 6 de ellas (85%) en la mano y frecuentemente asociadas a dolor local.

En 4 de 5 pacientes (26.7%) se detectaron masas multinodulares; 2 casos (50%) fueron localizados en los miembros inferiores, 1 (25%) en miembro superior y 1 caso (25%) en la región vulvar; el síntoma asociado más frecuente fue el dolor local.

En 3 de 5 pacientes (20.1%) se encontraron lesiones ulceradas; 2 de ellas (66.6%) localizadas en miembro superior y 1 (33.3%) en miembro inferior, asociadas a pérdida de peso y nódulos tumorales vecinos.

Finalmente en 1 paciente (6.7%) la presentación clínica inicial fue la de una lesión tipo verruga vulgar que posteriormente se ulceró, sin respuesta a terapia local.

En resumen, se encuentra que las lesiones localizadas en las manos tienden a ser de tipo superficial y uninodulares; a diferencia de las localizadas en miembros inferiores que por lo general son profundas y multinodulares. En cuanto a los

síntomas el dolor local fue el más frecuente, seguido por los signos inflamatorios en la vecindad del tumor.

En 4 de 15 casos (26.7%) se encontró el antecedente de trauma local.

4. Tiempo de evolución : El tiempo de evolución del proceso varió de 1 a 84 meses con una media de 17.27 meses; sin embargo para el 66.7% de los pacientes el tiempo de evolución estuvo entre los 3 y 12 meses.

También se estudió el lapso de tiempo comprendido entre la aparición de signos y síntomas hasta la consulta médica inicial. El rango fue de 0,2 a 82 meses con una media de 16,65 meses.

5. Diagnóstico inicial y conducta : En 11 de 15 pacientes (73.3%) se realizó el diagnóstico inicial de un proceso benigno; siendo el más frecuente el de tumor benigno de tejidos blandos a estudio, que fue hecho en 4 de 11 pacientes (36.4%), seguido de enfermedad granulomatosa crónica en 3 de 11 pacientes (27.3%).

En 4 de 15 pacientes (26.7%) el diagnóstico inicial fue de proceso tumoral maligno; siendo el más frecuente el de fibrosarcoma hecho en 2 de 4 pacientes (50%).

La conducta inicial en 9 de 15 casos (60%) fue la realización de biopsia de la lesión; en 3 de 15 casos (20%) se realizaron diversos tratamientos médicos, con infiltraciones locales, anti-inflamatorios y antibióticos con resultados negativos; en 2 de 15 casos (13.3%) se practicó biopsia de la lesión previo tratamiento local sintomático; y en 1 de 15 pacientes (6.7%) se hizo biopsia y exploración local.

6. Método para establecimiento del diagnóstico definitivo : En 13 de 15 pacientes (86.7%) se llegó al diagnóstico conclusivo por medio de la biopsia del tumor; en los 2 casos restantes (13.3%)

el diagnóstico conclusivo se obtuvo por estudio de la pieza quirúrgica completa.

7. Recidivas : Frecuencia, sitio y tratamiento : Se presentaron recidivas en 9 de 15 casos (60%), todas fueron locales; además en 1 paciente se presentaron recidivas a piel y tejidos blandos de la pared abdominal en el sitio de un colgajo pediculado. Como medida terapéutica se realizó tratamiento quirúrgico radical en 5 de 9 casos (55.6%) y resección local amplia en 4 de 9 casos (44.4%); además de radioterapia complementaria. En cuanto al tiempo transcurrido entre la realización del diagnóstico definitivo y la aparición de las recidivas se encontró un rango de 1 a 48 meses, con una media de 15 meses; sin embargo un poco más de la mitad de las recidivas (55.6%) se presentaron entre 1 y 9 meses luego del diagnóstico definitivo.
8. Metástasis : Frecuencia, sitio y tratamiento : Se encontró enfermedad metastásica en 11 de 15 pacientes (73.3%); de estos 5 (45.5%) presentaban metástasis en 2 o más sitios, siendo las más frecuentes a ganglios linfáticos regionales (63.7%) y pulmón (45.4%). Ver gráfico No. 4. En un paciente se estableció primero el diagnóstico clínico de enfermedad metastásica sin que se conociera el tumor primario. Como tratamiento de la enfermedad metastásica se realizó quimioterapia en 4 de 11 pacientes (36.4%); en 3 pacientes se efectuó radioterapia más quimioterapia múltiple (27.3%); en 3 pacientes (27.3%) se hizo resección quirúrgica local y en 1 paciente (9.1%) se practicó cirugía oncológica radical.
9. Aspecto radiológico de las lesiones : En todos los casos se realizaron estudios radiológicos; en 4 de 15 casos (26.7%) se observaron lesiones osteolíticas secundarias a compromiso

óseo tumoral, que fue corroborado en el estudio histológico; en 1 de 15 pacientes (6.7%) se vieron calcificaciones en la lesión tumoral. En los restantes 10 casos (66.6%) no se encontraron alteraciones evidentes a los Rx.

10. Estado actual de los pacientes : de los 15 pacientes, 7 (46.7%) murieron; de éstos 3 eran menores de 35 años y 4 mayores de 35 años; ninguno fue sometido a estudio post-mortem.

De los 8 pacientes vivos (53.3%); 3 (20%) se encuentran en buenas condiciones clínicas; 3 (20%) están con recurrencias y metástasis; 1 (6.7%) presenta recurrencias locales y 1 (6.7%) se perdió del seguimiento clínico. Ver gráfico No. 5

11. Análisis de sobrevida : La sobrevida global media fue de 33.7 meses después del diagnóstico definitivo. Para los pacientes menores de 35 años fue de 35.6 meses y para los mayores de 35 años fue de 30.9 meses.

La sobrevida por sexos mostró para las mujeres una media de 38.7 meses y para hombres una media de 26.3 meses, cuando los pacientes presentaban recurrencias locales, la sobrevida bajó a 25.4 meses y con metástasis a 20.2 meses. Ver gráfico No. 6

B. Consideraciones Anatómo-patológicas :

1. Aspecto macroscópico : Se obtuvieron las descripciones macroscópicas de 14 de 15 casos; en 13 de ellos (92.9%) el tamaño fue menor de 5 cms. de diámetro y en 1 (7.1%) mayor de 5 cms. de diámetro; en 12 casos (87.7%) se presentaron como nódulos blanco-grisáceos y consistencia firme.

2. Aspecto microscópico : Las características distintivas de estos tumores fueron su patrón nodular, el cual se encontró en 9 de 15 casos (60%), con necrosis central y la presencia de dos poblaciones celulares; una constituida por células grandes,

epitelioides, con citoplasma amplio, intensamente eosinófilo, núcleos claros, ligeramente irregulares, con cromatina laxa y nucléolos usualmente conspicuos; esta población se entremezclaba en forma sutil con el componente fusocelular, que recuerda los fibrosarcomas, sarcomas sinoviales o tumores de origen fibrohistiocítico. No se evidenciaron formaciones túbulo-glandulares, ni bizarrismo celular grotesco, como tampoco pigmento melánico.

En 6 de 15 casos (40%) se encontró un patrón infiltrativo difuso, con compromiso de las estructuras fasciales y aponeuróticas, con necrosis geográfica o coalescente y reacción desmoplásica de intensidad variable, constituida por colágeno denso intercelular (en estos pacientes la sobrevida media fue de 29.3 meses).

En el material quirúrgico estudiado de las recidivas tumorales y metástasis a distancia, se observó que las características morfológicas eran progresivamente menos distinguibles, con áreas de pobre diferenciación, mayor porcentaje de necrosis y hemorragia tumoral, e incremento en la actividad mitótica, tanto que en un caso con 5 recidivas se llegaron a encontrar 15 mitosis x 10 C.G.A.

- Índice mitótico : en 2 de 15 casos (13.3%) encontramos 2 mitosis x 10 C.G.A. y en los 13 restantes (86.7%) se observaron 3 o más mitosis x 10 C.G.A, que estuvieron directamente relacionadas con la alta tasa de recidivas (60%) y metástasis (73.3%).

- Necrosis tumoral : Se encontró en 10 de 15 casos (66.7%), se clasificó como ligera en 5 (50%); moderada en 2 (20%) y marcada en 3 (30%); estos 3 últimos casos tuvieron evolución fatal con muerte por enfermedad metastásica.

- Hemorragia tumoral : Se encontró en 11 de 15 casos (73.3%); y estuvo ligada a la magnitud de la necrosis tumoral y el índice mitótico, estableciéndose así una relación directamente proporcional entre las mitosis, la hemorragia, la necrosis y el crecimiento infiltrativo con la aparición de recidivas locales y metástasis a distancia.

- Respuesta inflamatoria : Fue encontrada en 12 de 15 casos (80%), y se catalogó como ligera en 7 (58.3%), moderada en 4 (33.3%) y marcada en 1 (8.3%). Sin embargo no encontramos una clara relación entre estos parámetros y el comportamiento biológico clínico del tumor.

- *Imunohistoquímica* -

C. Consideraciones terapéuticas :

Se realizaron diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos en 13 de 15 pacientes (86.7%); al momento del diagnóstico 2 de 15 pacientes (13.3%) fueron considerados inoperables, siendo sometidos a radioterapia más quimioterapia múltiple falleciendo posteriormente. Los procedimientos quirúrgicos se discriminaron así : en 6 de 13 pacientes se practicó cirugía local y local ampliada; en 5 de 13 se hizo resección local inicial que posteriormente se complementó con cirugía oncológica radical; en 1 de 13 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico radical como conducta inicial y en el paciente restante se efectuó resección local en bloque con autoclavaje. Los mejores resultados se vieron cuando los pacientes eran sometidos a cirugías oncológicas radicales asociadas a terapia complementaria de radio y quimioterapia múltiple; este tratamiento complementario se realizó en 11 de 15 pacientes (73.3%), siendo combinado en 7 de 11 pacientes (63.6%). Ver gráfico No. 7

Encontramos que cada paciente fue sometido en promedio a 2 (dos) procedimientos quirúrgicos durante la evolución de su enfermedad.

IV. DISCUSION

Aunque los Sarcomas Epitelioides son reconocidos y aceptados desde 1970 (1), su curso clínico ha sido difícil de establecer y predecir (1 - 6 - 8 - 12 - 14 - 15); además no se ha logrado definir con exactitud su verdadera histogénesis; sin embargo numerosos estudios de tipo inmunohistoquímico y ultraestructurales han sugerido que el tumor puede originarse en miofibroblastos o que tenga un origen sinovial o bien fibrohistiocitario. Lo más aceptado en la literatura mundial es un origen probable en el mesénquima sinovioblástico (2 - 3 - 4 - 5 - 7 - 9 - 10 - 13 - 16).

En su curso clínico lo característico es la evolución con múltiples recurrencias locales, metástasis a distancia y muerte por compromiso sistémico; por lo tanto el concepto de paciente "curado" en el contexto de los sarcomas epitelioides debe ser tenido en cuenta con cautela, dado el curso agresivo e inexorable del tumor (15).

Nuestros hallazgos en cuanto a edad, sexo, localización y comportamiento clínico de los tumores fueron sensiblemente similares a lo reportado en la literatura médica, aunque en nuestra serie hubo 2 casos (13.3%) localizados en región vulvar, que es una ubicación anatómica infrecuente para sarcomas epitelioides primarios y que llevan implícito un curso clínico ominoso (1 - 8 - 12).

Desde el punto de vista histológico encontramos que los tumores de crecimiento infiltrativo, con mayor índice de mitosis, necrosis y hemorragia presentaron un comportamiento clínico de mayor agresividad, con frecuentes recurrencias y metástasis.

De los 15 pacientes; 9 (60%) correspondieron al sexo femenino y 6 (40%) al sexo masculino; sin embargo la sobrevida en el grupo de pacientes hombres fue notablemente menor que en el grupo de

pacientes mujeres (26.3 Vs 38.7 meses respectivamente); esto ya ha sido observado en trabajos previos (6 - 12 - 14 - 15) y permitido especular acerca de la existencia de un factor hormonal protector de tipo esteroideo en las mujeres (12).

La presentación clínica inicial fue con dolor local y masa, con diagnóstico de benignidad en la gran mayoría de casos (11 de 15), lo que constituye algo usual en esta lesión y guarda relación con lo encontrado en la literatura revisada (1 - 12 - 14). La sobrevida media global de 33.7 meses disminuyó en forma considerable por la presencia de recurrencias y/o metástasis.

Otros factores que afectan en forma notable la sobrevida son los tumores multinodulares, con compromiso de estructuras aponeuróticas profundas o hueso, la localización cercana al eje axial corporal así como la edad de los pacientes, siendo menor en mayores de 35 años.

No encontramos variación notable del curso clínico y comportamiento en pacientes con mayor o menor respuesta inflamatoria tumoral.

En cuanto a las modalidades terapéuticas encontramos que la cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento de los sarcomas en general. Los pacientes que presentaron una mejor evolución clínica fueron aquellos en los que se realizó cirugía radical con quimio y radioterapia complementarias.

Dado el alto índice de recidivas locales (60%) y metástasis (73.3%) existe el consenso unánime en recomendar el tratamiento quirúrgico radical una vez confirmado el diagnóstico (6 - 12 - 14 - 15).

Desde el punto de vista de estudios inmunohistoquímicos nuestros hallazgos permiten establecer un perfil básico, con positividad para citoqueratinas y antígeno epitelial de membrana, que fueron positivos en el 75% de los casos y negatividad para proteína S100; con estas 3

coloraciones (disponibles en nuestro medio) se puede descartar confiablemente un melanoma, que es su principal diagnóstico diferencial. Ver gráfico No. 6

En conclusión encontramos que los sarcoma epitelioides en instituciones de referencia como el I.N.C. no constituyen una patología exótica; sin embargo casi siempre plantean dificultades tanto de diagnóstico como de manejo a pesar de constituir el tercer sarcoma maligno de los tejidos blandos de la mano, solo superado por los rhabdomiosarcomas alveolares y sarcomas sinoviales; de hecho son frecuentemente diagnosticados como procesos benignos, efectuándose tratamientos innecesarios que dilatan el establecimiento del diagnóstico conclusivo y el tratamiento adecuado.

Con el presente trabajo los autores esperamos haber aclarado las principales características clínicas y morfológicas de estos tumores, contribuyendo así a una mejor orientación de estos casos y a la elección de las opciones terapéuticas más apropiadas.

SARCOMAS EPITELIOIDES
DISTRIBUCION POR SEXOS

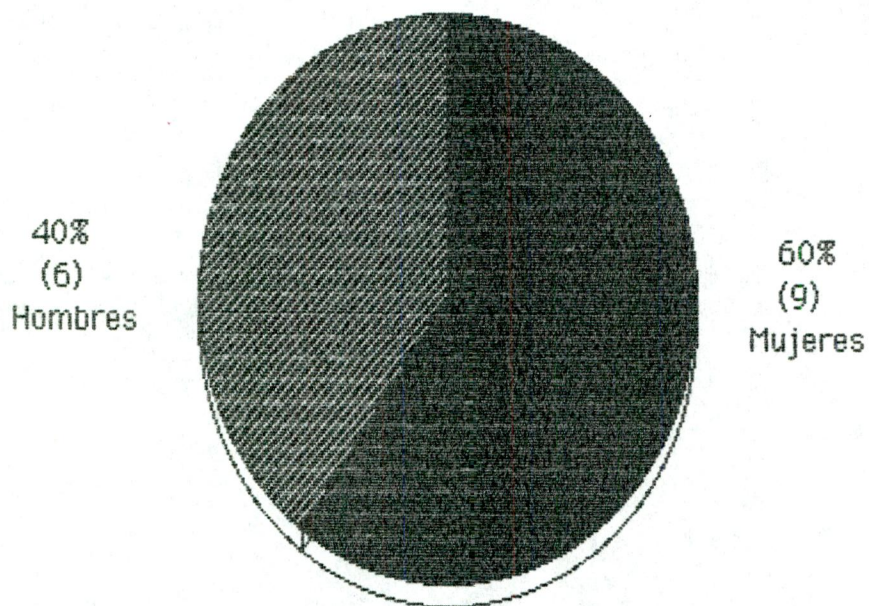
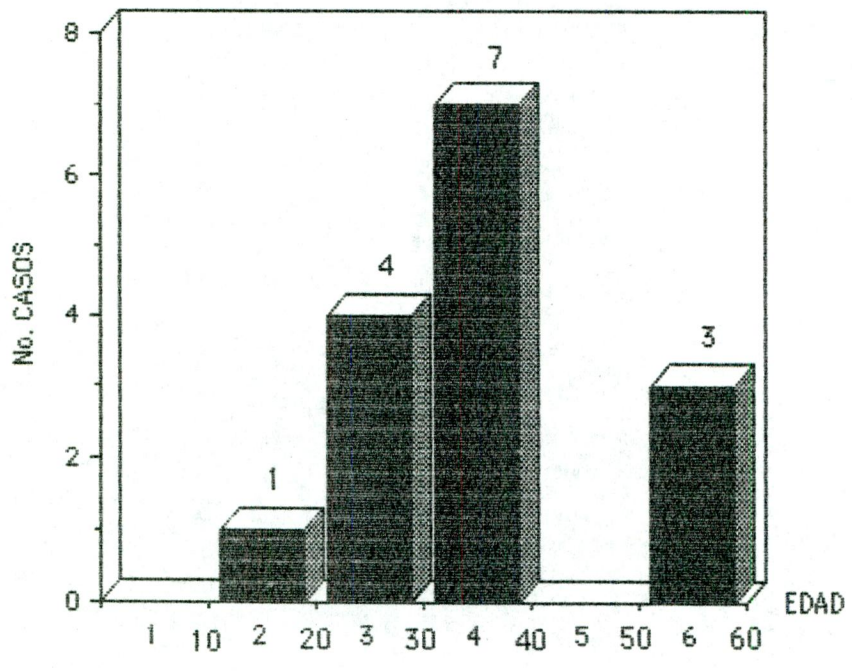


Gráfico No. 1

SARCOMAS EPITELIOIDES
DISTRIBUCION POR GRUPOS ETAREOS



Gráfica No. 2

SARCOMAS EPITELIOIDES
LOCALIZACION TUMOR PRIMARIO

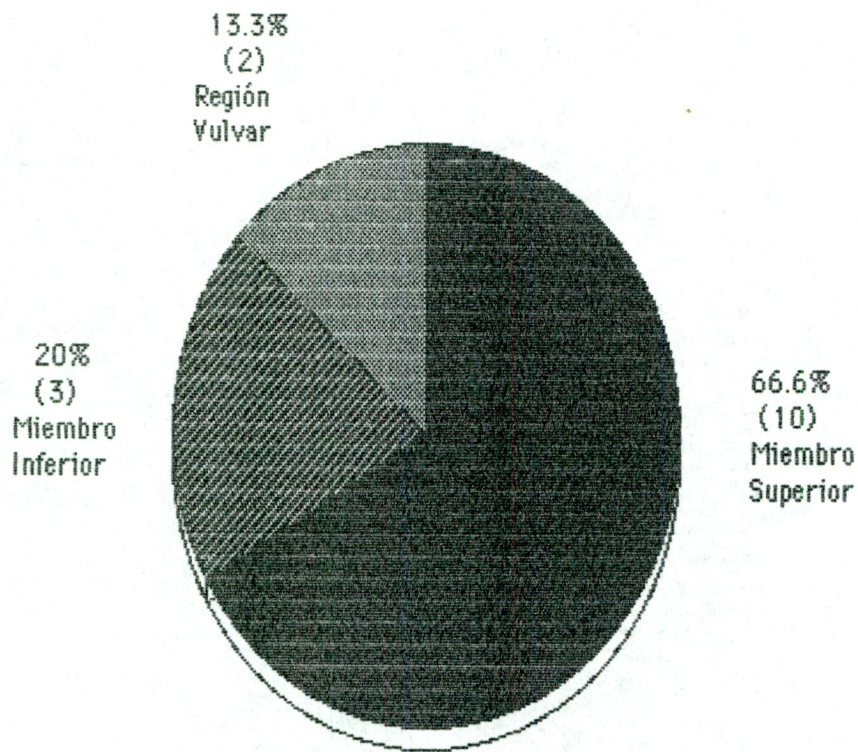


Gráfico No. 3

SARCOMAS EPITELIOIDES
METASTASIS

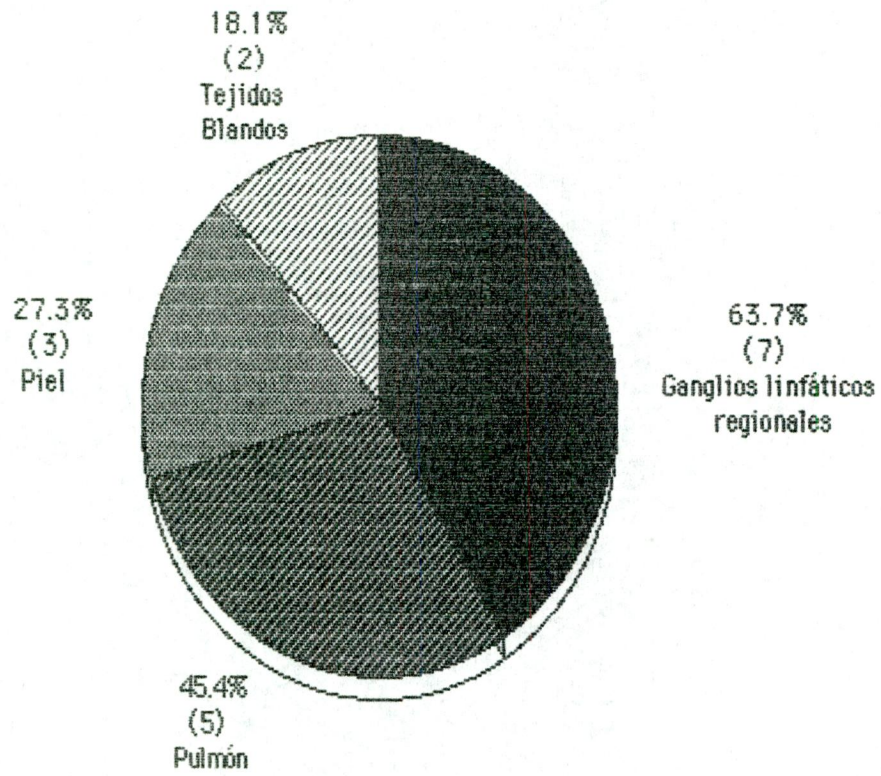


Gráfico No. 4

SARCOMAS EPITELIODES

ESTADO ACTUAL (Junio 1993) DE LOS PACIENTES	No.	%
Vivo y bien	3	20
Vivo con recidivas	1	6.7
Vivo con recidivas y metástasis	3	20
Muertos por su enfermedad	7	46.7
Sin seguimiento	1	6.7
TOTAL	15	100

Gráfico No. 5

SARCOMAS EPITELIOIDES
SOBREVIDA

ANALISIS DE SOBREVIDA	MESES
Sobrevida global	33.7
Sobrevida menores de 35 años	35.6
Sobrevida mayores de 35 años	30.9
Sobrevida en hombres	26.3
Sobrevida en mujeres	38.6
Sobrevida con recurrencias	25.4
Sobrevida con metástasis	20.2

Gráfico No. 6

SARCOMAS EPITELIOIDES
MODALIDADES TERAPEUTICAS

TIPO DE TRATAMIENTO	No. ptes	ESTADO ACTUAL (Junio/1993)	
		Vivos	Muertos
Cirugía sola	2	1	1
Cirugía + RT	1	0	1
Cirugía + QT	3	2	1
Cirugía + RT + QT	7	5	2
RT + QT	2	0	2
TOTAL	15	8	7

QT : Quimioterapia

Rt : Radioterapia

Gráfico No. 7

SARCOMAS EPITELIOIDES
INMUNOHISTOQUIMICA

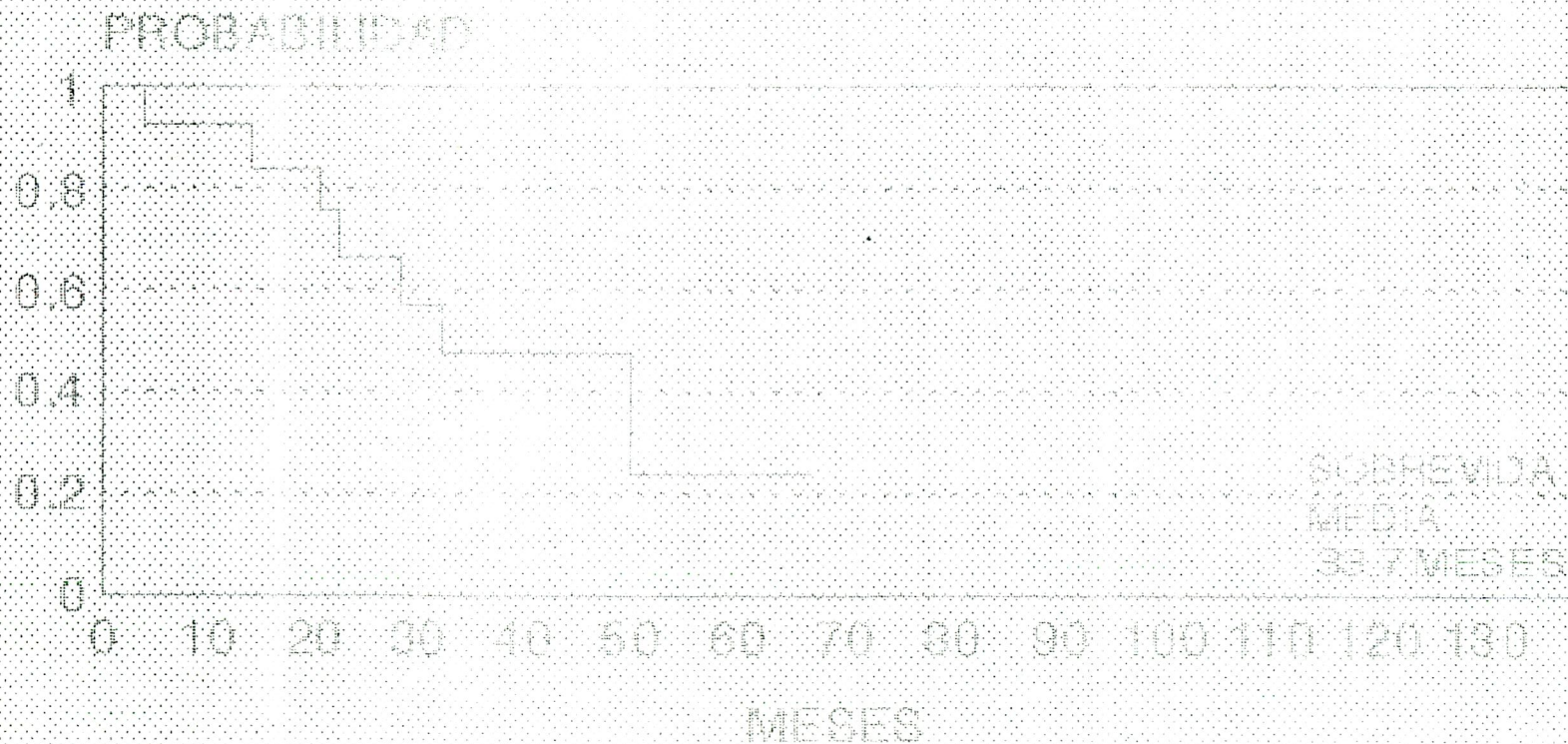
REACTIVO	No. de Casos	Casos Positivos	Casos Negativos	Casos Dudosos
Citoqueratina <i>350</i>	8	6	1	1
E.M.A.	8	4	1	3
C.E.A	4	0	3	1
Proteína S100	8	0	7	1
Alfa-1-A.T.	2	0	2	0
Factor VIII	1	0	1	0

EMA: Antígeno Epitelial de Membrana; CEA: Antígeno Carcino-embriionario;
Alfa-1-A.T. : Alfa-1-antitripsina.

Gráfico No. 8

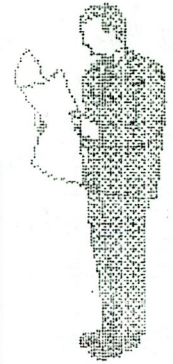
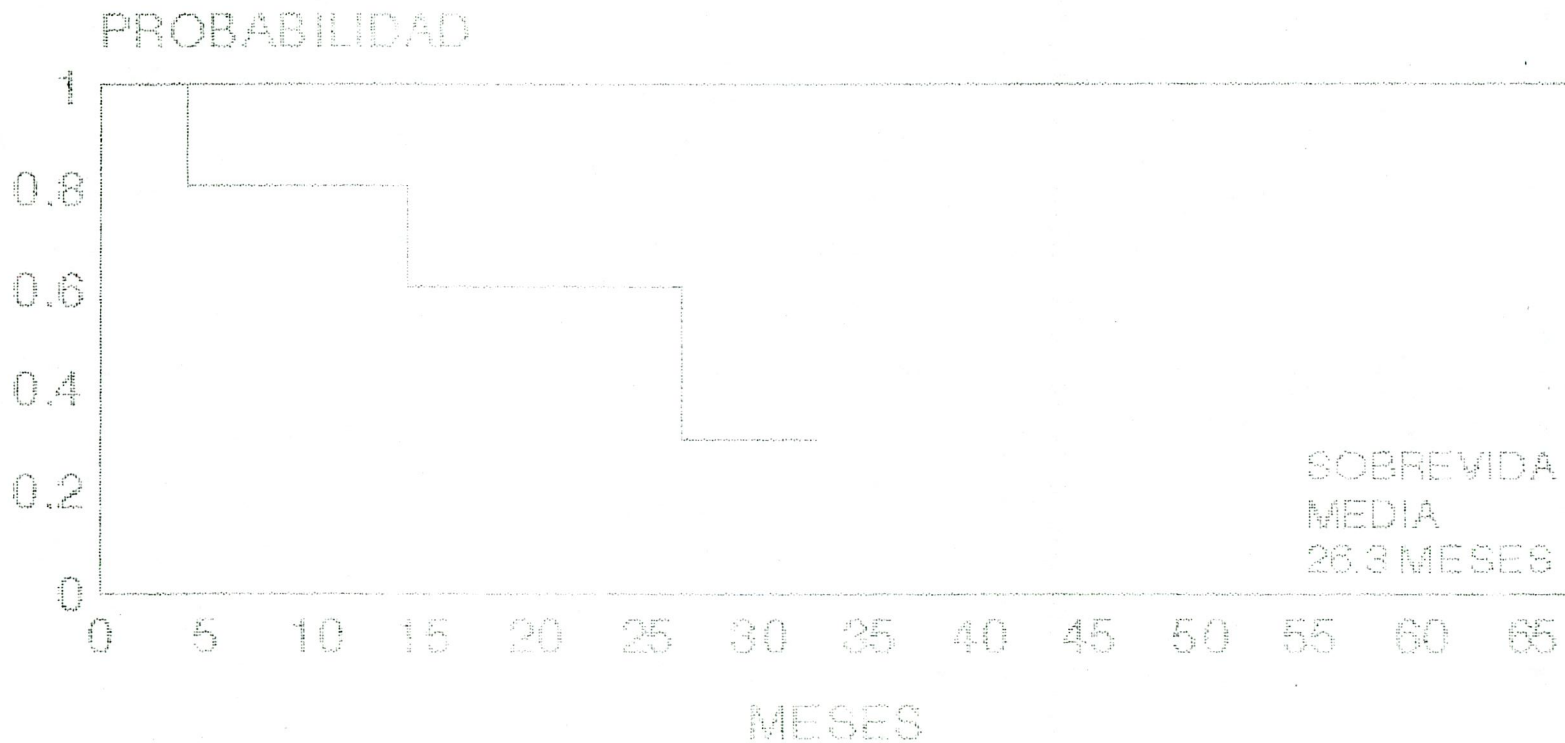
SARCOMAS. EPITELIOIDES

SOBREVIDA GLOBAL



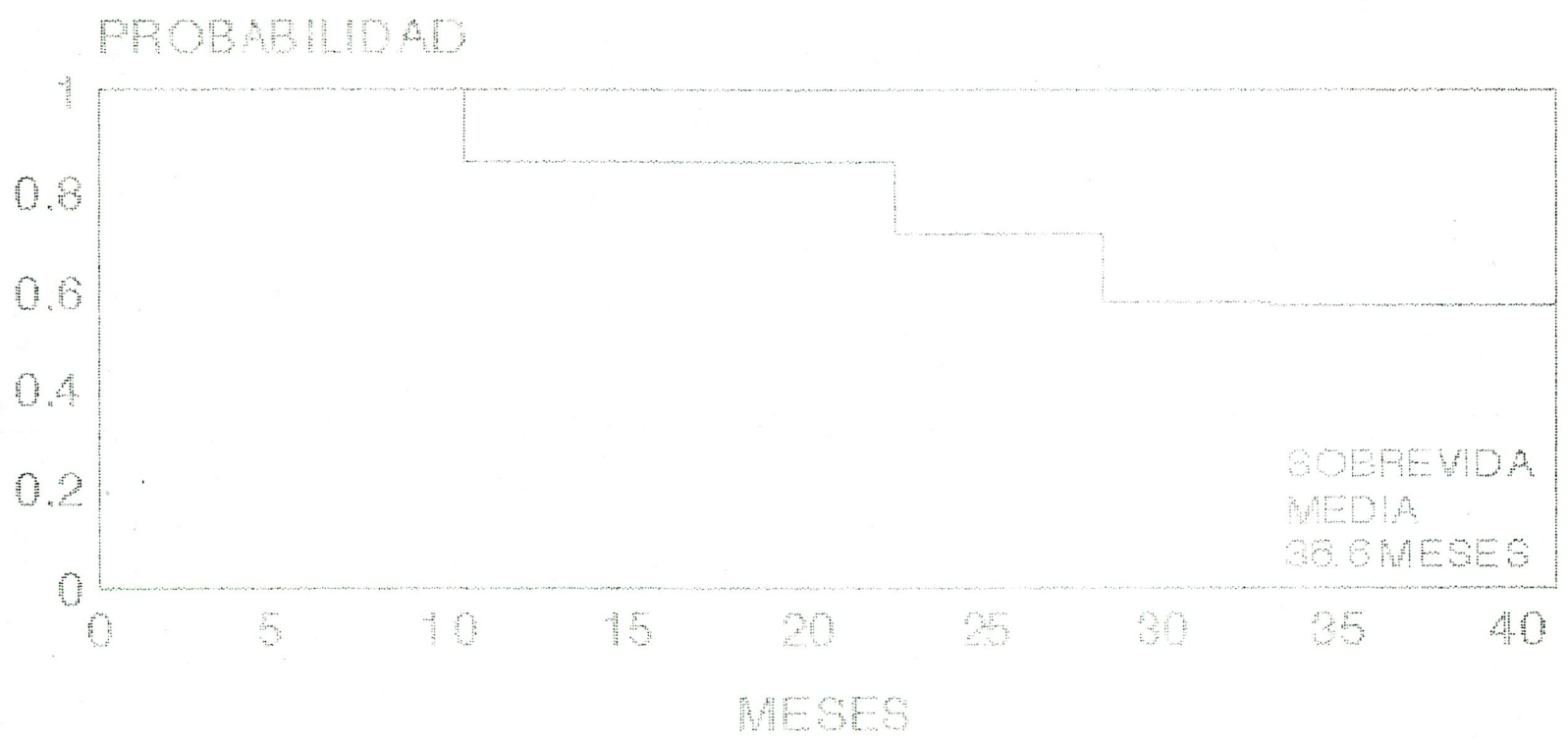
SARCOMAS EPITELIOIDES

SOBREVIDA GLOBAL



SARCOMAS EPITELIOIDES

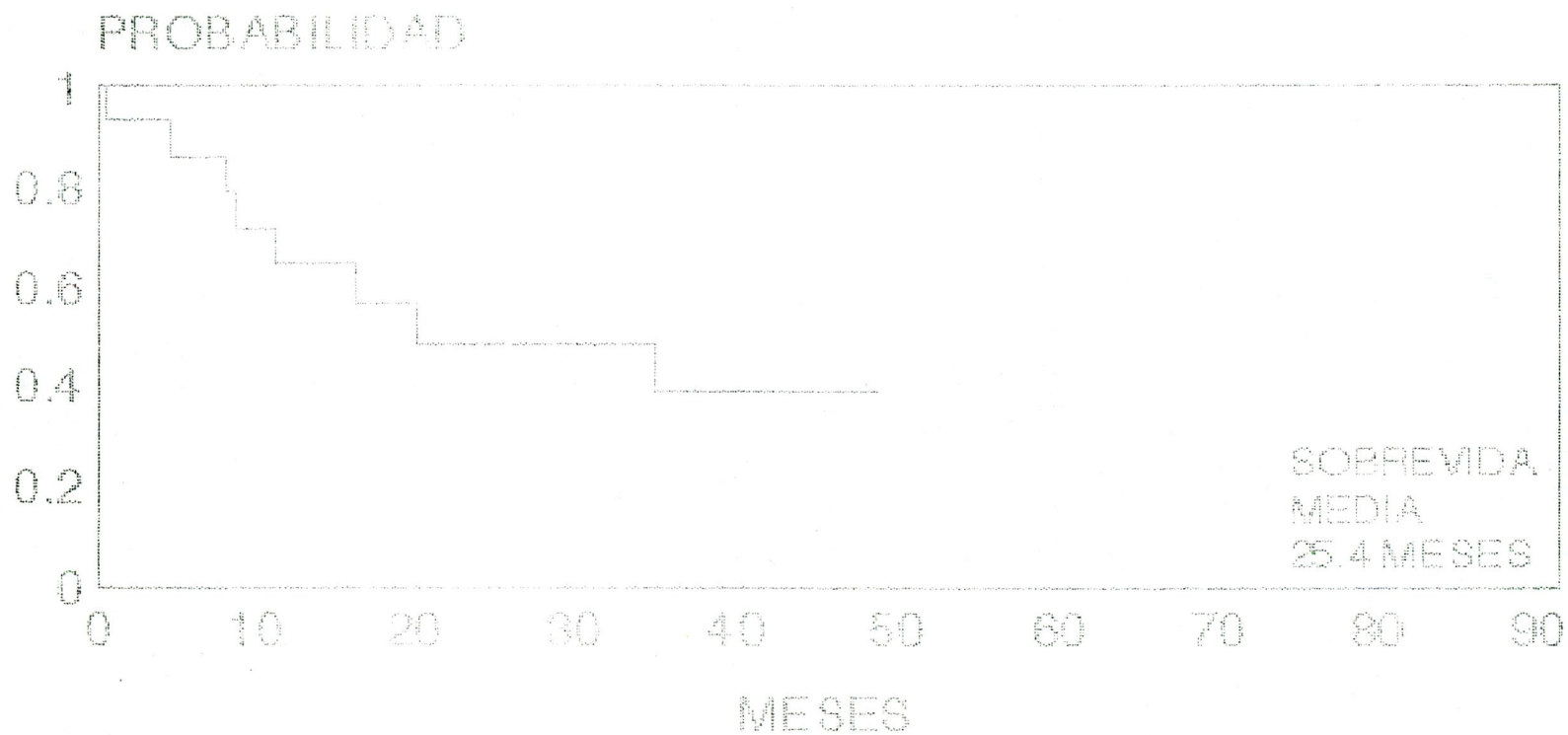
SOBREVIDA GLOBAL



Fuente: I.N.C. 1967-1993

SARCOMAS EPITELIOIDES

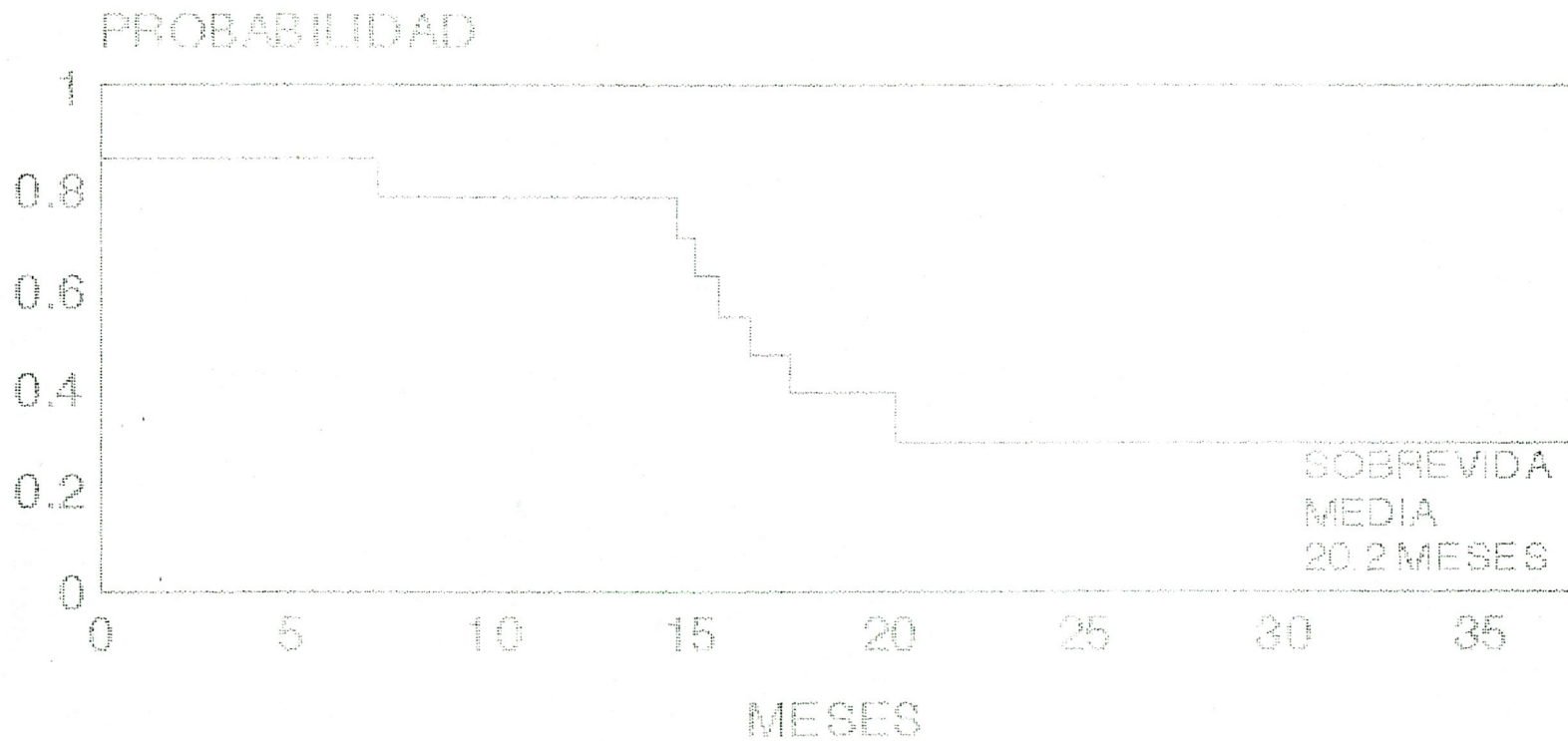
SOBREVIDA CON RECURRENCIA



Fuente: I.N.C. 1967-1993

SARCOMAS EPITELIOIDES

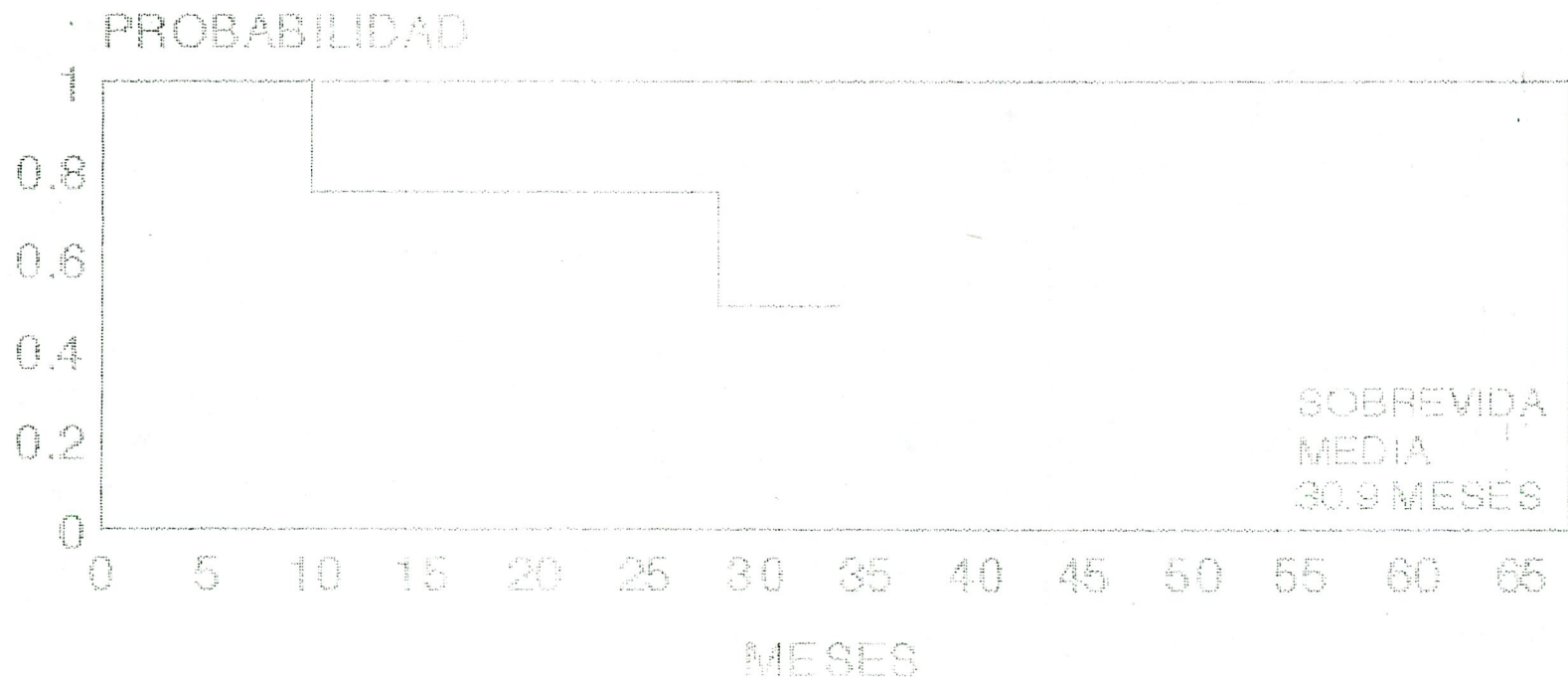
SOBREVIDA CON METASTASIS



Fuente: I.N.C. 1987-1993

SARCOMAS EPITELIOIDES

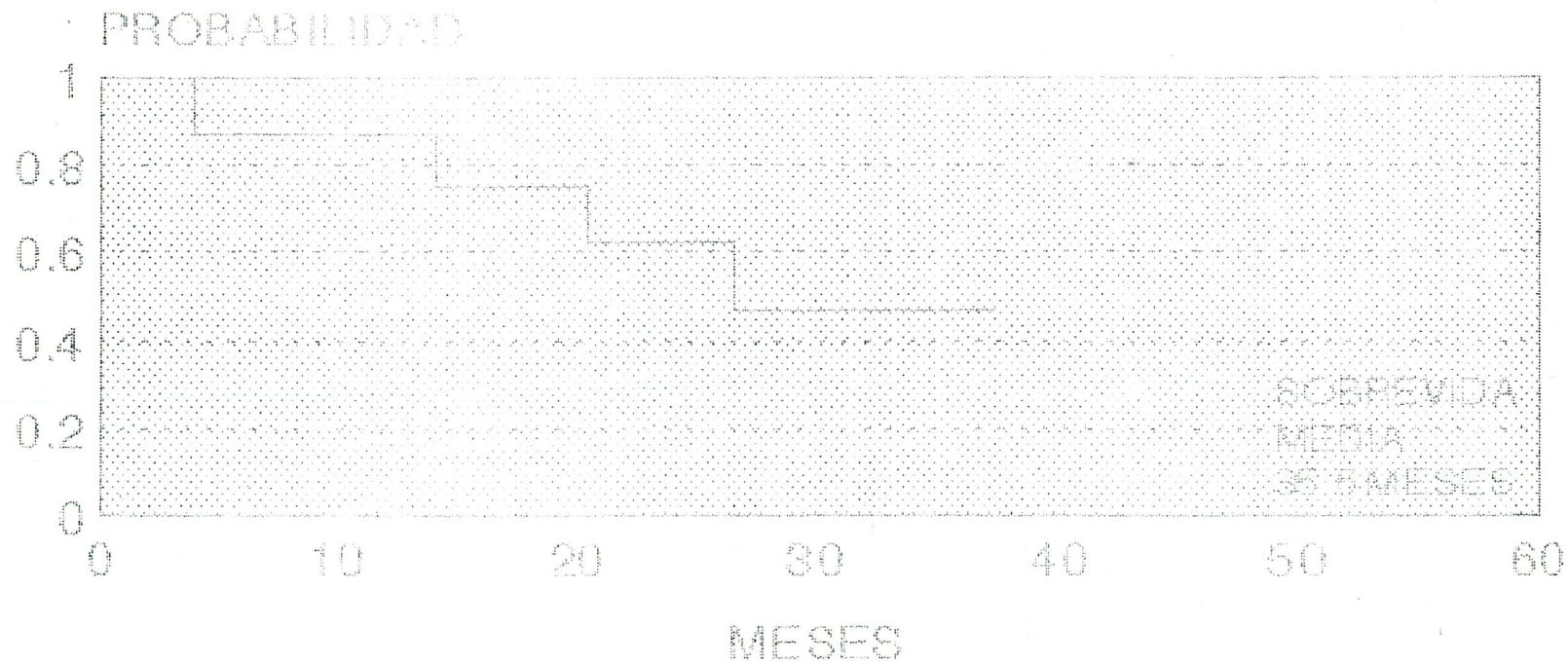
SOBREVIDA GLOBAL
MAYORES DE 34 AÑOS



Fuente: I.N.C. 1987-1993

SARCOMAS EPITELIOIDES

SOBREVIDA GLOBAL
MENORES DE 35 AÑOS



Fuente: I.N.C. 1967-1993

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. F.M. Enzinger : Epithelioid Sarcoma, a sarcoma simulating a granuloma or carcinoma. *Cancer* 26:1029-1041, 1970.
2. G. Gabbiani, et al : Epithelioid Sarcoma. A light and electron microscopic study suggesting a synovial origen. *Cancer* 30:486-499, 1972.
3. E. Fisher and B. Horvat : The fibrocytic derivation of the so-called epithelioid sarcoma. *Cancer* 30:1074-1081, 1972.
4. P. Bloustein, S. Silverberg and W. Wadell : Epithelioid Sarcoma. Case report with ultrastructural review, histogenetic discussion, and chemotherapeutic data. *Cancer* 38:2390-2400, 1976.
5. A. Patchefsky, R. Soriano, and M. Kostianovsky. Epithelioid Sarcoma. Ultrastructural similarity to nodula synovitis. *Cancer* 39:143-152, 1977.
6. P. Sugarbaker, S. Auda, et al : Early distant metastases from epithelioid sarcoma of the hand. *Cancer* 48:852-855, 1981.
7. S.E. Mills, R.A. Fechner, et al : Intermediate filaments in eosinophilic cell of epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 5:195-202, 1981.
8. T.M. Ulbright, S. Brokaw, et al : Epithelioid sarcoma of the vulva. Evidencia suggesting a more aggressive behavior than extra genital epithelioid sarcoma. *Cancer* 52:1462-1469, 1983.
9. R.W. Blewitt, S.G. Aparicio and C.C. Bird : Epithelioid Sarcoma. A tumour of myofibroblasts. *Histopathology* 7:573-584, 1983.

10. R. Pisa, P. Novelli and F. Boneti : Epithelioid Sarcoma, a tumour of myofibroblasts, or not ? Histopathology 8:353-355, 1984 (correspondence).
11. D. Chase, F. Enzinger, S. Weiss and J. Langloss : Keratin in epithelioid sarcoma. An immunohistochemical study. AM J Surg Pathology 8:435-441, 1984.
12. D. Chase, F. Enzinger : Epithelioid Sarcoma. Diagnostis, prognostic indicators, and treatment. Am J Sur Pathol 9:241-263, 1985.
13. Y. Daimaru, H. Hashimoto, et al : Epithelial profile of epithelioid sarcoma. An immunohistochemical analysis of eight cases. Cancer 59:134-141, 1987.
14. F. Enzinger and S. Weiss : Soft tissue tumors, 3a ed. mosby, pags 936-945, 1988.
15. G.D. Bos, D. Pritchard, et al : Epithelioid sarcoma. An analysis of fifty-one cases. J Bone and Joint Surg 70:862-870, 1988.
16. C. Fischer : Epithelioid Sarcoma : The spectrum of ultrastructural differentiation in seven immunohistochemical defined cases. Hm Pathol 19:265-275, 1988.

I. TITULO DEL TRABAJO

"Correlación Clínico-Patológica de Sarcomas Epitelioides en el Instituto Nacional de Cancerología", Período de 1.977 - 1.993.

II. INTRODUCCION

Solo a partir de 1.970 se ha reconocido a los sarcomas epitelioides como una entidad nosológica con claras diferencias tanto en su cuadro clínico como morfológico, que los hacen distinguibles de los diferentes sarcomas de tejidos blandos. (1)

Sin embargo es notable el número de casos donde la falta de conocimiento acerca de las características individuales del tumor han conducido a que se incurra en graves errores de diagnóstico, siendo esto válido para el personal médico dedicado a las áreas clínico-quirúrgicas como para los anatómo-patológicos. (1 - 12 - 14).

La causa más frecuente de equivocación o mala interpretación de los casos se debe a que los sarcomas epitelioides son "mimos" que simulan gran cantidad de procesos tanto benignos como malignos, lo cual a su vez incide en la práctica de tratamientos insuficientes o innecesarios. (1).

Los casos reportados y confirmados en la literatura - la cual no es muy abundante - son relativamente pocos, sin embargo en instituciones especializadas y de referencia como el I.N.C. no constituyen una patología exótica; pero que siempre plantean dificultades de clasificación y manejo. Con el presente trabajo retrospectivo donde se revisan los sarcomas epitelioides vistos en el I.N.C. durante 16 años se espera aclarar dudas tanto acerca de su presentación clínica, cuadro histológico, diagnóstico diferencial, factores pronósticos y modalidades terapéuticas; además se hará la valoración de su estado actual, determinando el comportamiento del tumor.

III. OBJETIVOS

1. Conocer la prevalencia de los sarcomas epiteliales en el Instituto Nacional de Cancerología.
2. Determinar el modo de presentación clínica más frecuente.
3. Establecer los grupos etáreos donde hay mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.
4. Determinar criterios morfológicos que faciliten su apropiada clasificación anatómo-patológica.
5. Identificar y valorar tanto cuantitativa como cualitativamente los factores o hallazgos histológicos que sirven como indicadores pronósticos.
6. Evaluar la eficacia de los regímenes terapéuticos ofrecidos a estos pacientes.

MARCO TEORICO

SARCOMA EPITELIOIDE

INTRODUCCION

En 1.970 el Dr. Franz Enzinger, médico patólogo del grupo de tejidos blandos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (A.F.I.P.) en Washington D.C. describió por vez primera esta entidad como un proceso tumoral con características distintivas propias, tanto clínicas como histológicas que hacen parte de sus criterios diagnósticos. En su revisión inicial reportó 62 casos y llamó la atención a la comunidad médica sobre los frecuentes y graves errores diagnósticos, ya que esta entidad es comunmente confundida y malinterpretada como condiciones benignas principalmente procesos granulomatosos crónicos, fascitis nodulares, fibromatosis, úlceras crónicas y gangliones; y con procesos malignos como melanomas, carcinomas escamocelulares ulcerados, sarcomas sinoviales, fibrosarcomas e histiocitomas fibrosos malignos. (1).

El grupo más afectado está constituido por adultos jóvenes, principalmente del sexo masculino, estableciéndose una relación de hombres a mujeres de 2:1, el compromiso anatómico característico es en dedos, manos y antebrazos; de hecho el sarcoma epitelióide es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente de la mano precedido por el rhabdomyosarcoma alveolar y el sarcoma sinovial; entendiéndose que muchos de estos tumores sean diagnosticados como sarcomas sinoviales o sarcomas aponeuróticos. (1 - 14).

Revisando la literatura se encuentran algunos antecedentes de la lesión, Berger en 1936 describió un sarcoma sinovial "atípico" que comprometía el tendón extensor común del pulgar derecho; de Santo en 1941 reportó un tumor de idéntica localización dejando constancia sobre la presencia de unas células poligonales, grandes que se entremezclaban sutilmente con

células de aspecto fusiforme; en forma retrospectiva se vio que estos dos casos correspondían a sarcomas epiteliodes. (5)

HALLAZGOS CLINICOS

El tumor afecta principalmente a los adolescentes y adultos jóvenes entre los 10 y 35 años, pero el rango fluctúa entre los 4 y 90 años, con predominio de pacientes varones, pero sin que desde el punto de vista epidemiológico pueda considerarse que exista algún grupo libre de riesgo; además no se han detectado diferencias raciales. Los sitios de mayor compromiso son dedos, manos y antebrazos, seguido en frecuencia por rodillas y piernas, regiones glútea y pretibial, cuero cabelludo e inusual en el pene y vulva, donde el comportamiento clínico es de mayor agresividad que en las localizaciones típicas. (8)

El tumor se presenta en el tejido celular subcutáneo y tejidos más profundos; cuando se localiza en el T.C.S. clínicamente se detecta como un nódulo firme, puede ser solitario o múltiple, su consistencia es callosa, descrita como un "bulto duro", de crecimiento lento e indoloro. Los nódulos de localización dérmica a menudo están sobreelevados y con frecuencia se ulceran a las pocas semanas o meses después de su detección, siendo entonces diagnosticados como "úlceras induradas", "abscesos con drenaje" o "verrugas infectadas", que lógicamente no responden a tratamientos antibióticos innecesarios. (1- 14)

Las lesiones profundas están por lo general firmemente adheridas a los tendones o estructuras fasciales, además tienden a ser de mayor tamaño y menos definidas en sus límites, frecuentemente presentan áreas de induración o se presentan como masas multinodulares que pueden moverse un poco con los movimientos de la extremidad. (12).

El dolor o la hipersensibilidad nunca son síntomas prominentes, excepto que el tumor comprometa por crecimiento grandes troncos nerviosos. El

tamaño del tumor es variable yendo de pocos milímetros hasta 15 cms. o más, pero la gran mayoría miden entre 3 y 6 cms. de diámetro.

El cuadro radiológico no muestra alteraciones consistentes para el diagnóstico de sarcoma epitelióide, ocasionalmente se observan algunos focos de calcificación hasta en el 28% de los casos, sin embargo nunca se llega a observar los grandes acúmulos de calcio que caracterizan los sarcomas sinoviales, hallazgos que clínicamente es útil para establecer el diagnóstico diferencial. Con menor frecuencia se observa engrosamiento cortical y erosión del hueso subyacente, y solo en forma ocasional el tumor infiltra e invade el tejido óseo (14 - 15)

HALLAZGOS PATOLÓGICOS

El aspecto macroscópico usual es el de una masa uni o multinodular no encapsulada, firme, de bordes indistinguibles y márgenes infiltrantes, la superficie de cortes es brillante, blanco-grisácea con moteado difuso amarillento o parduzco según el grado de necrosis y/o hemorragia focal. (1 - 12)

Característicamente los tumores de localización profunda tienden a ser de mayor tamaño que los superficiales, y a presentarse como masa multinodulares. Microscópicamente las principales características son la disposición nodular de las células tumorales, la tendencia a la degeneración central con necrosis y su aspecto epitelióide con marcada eosinofilia citoplasmática. (1 - 12 - 14 - 15)

Hay dos poblaciones celulares claramente identificables pero que se entremezclan en forma sutil e imperceptible, son las células poligonales, grandes, eosinófilas y de aspecto epitelióide y las fusiformes, que generalmente se localizan hacia la periferia, sin que se evidencie una transición abrupta entre ellas, a diferencia de lo que se observa en los sarcomas sinoviales bifásicos. (2).

El patrón nodular es el de aspecto característico más conspicuo del sarcoma epitelióide, aunque en algunos casos muestra algunas variaciones: en algunos tumores los nódulos son bien definidos, y en otros son menos circunscritos y se fusionan en masas irregulares. En el tejido obtenido en el procedimiento quirúrgico inicial los nódulos múltiples cerca del área quirúrgica puede simular una enfermedad cutánea sin mayor trascendencia.

La necrosis de los nódulos tumorales es un hallazgo común, siendo más notable en la porción central y a veces asociado con cambios quísticos y hemorragia, la fusión de estos nódulos necrosados produce un aspecto festoneado y geográfico. Con frecuencia el tumor crece a lo largo del paquete vasculo-nervioso vecino, envolviendo estas estructuras sin que ésto represente un aspecto ominoso del proceso. (1 - 12 - 14 - 15)

Las lesiones localizadas en la dermis, o que se extienden hacia la región dérmica frecuentemente se ulceran através de la piel, y pueden simular un carcinoma escamocelular ulcerado, especialmente por su aspecto epitelióide e intensa eosinofilia, esto sucede principalmente en áreas donde hay escasa cantidad de grasa subcutánea como en los dedos y regiones prepatelar y pretibial, pero a diferencia del carcinoma escamocelular, la piel que rodea al tumor ulcerado no muestra ningún cambio de tipo disqueratósico y solo hay un grado moderado de acantosis.

Los elementos citológicos varían de grandes células ovoides o poligonales con citoplasma intensamente eosinofílico a células fusiformes que recuerdan un fibrosarcoma o un histiocitoma fibroso maligno; sin embargo como regla el pleomorfismo celular es mínimo y las células multinucleadas gigantes son ausentes o escasas y carecen del bizarrismo grotesco de las vistas en los H.F.M.

Además como ya se mencionó anteriormente en esta neoplasia no se evidencia el patrón bifásico o pseudoglandular que caracteriza a los

sarcomas sinoviales. En algunos casos puede verse pérdida de la cohesividad celular y hemorragia secundaria, en estos casos la lesión puede simular un angiosarcoma, además pueden identificarse pequeñas gotitas de lípidos intracelulares que pueden dar al microscopio de luz la imagen de formación de luces vasculares por parte de células endoteliales.

El depósito de colágeno hialinizado y denso a nivel intercelular es frecuente y junto con el citoplasma eosinófilo de las células epitelioides contribuye al aspecto acidófilo de la lesión. En un 10-20% de las lesiones pueden verse calcificaciones y metaplasia ósea, sin embargo la metaplasia cartilaginosa es rara.

En la mayoría de los casos hay acúmulos de células inflamatorias mononucleares en la periferia de los nódulos, especialmente cuando las lesiones se ubican a nivel dérmico, y parece que entre más prominente sea la respuesta inflamatoria el pronóstico es mejor, aunque este hallazgo contribuye a acentuar el carácter inocentemente "inflamatorio" de algunas de estas lesiones.

Las figuras mitóticas pueden ir desde 1/10 C.G.A. hasta 20 o más con marcada atipicidad y que como se menciona más adelante sirven como un importante factor pronóstico. (12)

COLORACIONES ESPECIALES

HISTOQUIMICA :

El diagnóstico de sarcoma epitelioides puede ser realizado generalmente solo con coloraciones rutinarias de hematoxilina/eosina, sin embargo algunas coloraciones rutinarias pueden contribuir a resaltar algunas características de la entidad, y a descartar otros procesos con los que puede ser confundido por aspectos puramente morfológicos. (1 - 12).

Las coloraciones de retículo y TMS resaltan el patrón nodular del tumor, además el citoplasma de las células epitelioides se tiñe de color marrón-rojizo intenso con la coloración de TMS; con el PAS se ven algunos gránulos citoplasmáticos PAS-positivos - diastasa resistentes que corresponden a glucógeno, los mucopolisacaridos intracelulares pueden teñirse con alcian-blue, pero no se detecta la presencia de mucina intracelular, que es un rasgo característico de los sarcomas sinoviales, contribuyendo así al diagnóstico diferencial; en algunos sarcomas epitelioides se ve pigmento, que invariablemente corresponde a hierro, pero que puede plantear dificultades a la hora de descartar un melanoma epitelioides; en este caso las coloraciones para hierro, y de fontana o warthin-starry para pigmento melánico son de gran ayuda; además las coloraciones para descartar la presencia de B.A.A.R. u hongos son invariablemente negativas. (12)

INMUNOHISTOQUIMICA

El 75% de los sarcomas epitelioides muestran reactividad para citokeratinas de bajo peso molecular, además hay expresión de E.M.A. que es otro marcador de tipo epitelial; la vimentina también es positiva, demostrando así el caracter mesenquimal del tumor, y esto es confirmado por los estudios ultraestructurales de la lesión, detectándose abundantes filamentos intermedios que corresponden a vimentina como parte fundamental del citoesqueleto, recordando que ésta también se encuentra en las células mesenquimales normales, y en la gran mayoría de los sarcomas. (7 - 11 - 13 - 16)

La inmunoreactividad varía en cada caso, y aún en diferentes áreas del mismo tumor, siendo más marcada en las áreas epitelioides que en las fusocelulares, y es resaltada con la predigestión con tripsina; algunos S.E. también han mostrado reactividad con la alfa 1 antitripsina y alfa 1 antiquimotripsina (ACT/AAT) sugiriendo un posible origen histiocitario; ocasionalmente hay positividad para C.E.A. y ulex. (14)

Las coloraciones para S-100 son negativas, contribuyendo al descarte de melanomas tanto epitelioides como amelanóticos. (12)

La positividad para C.K. permite establecer la diferenciación de esta entidad con las fascitis nodulares, histiocitomas fibrosos tanto benignos como malignos y granulomas necrotizantes. (7)

CITOGENETICA

La caracterización citogenético de líneas celulares del sarcoma epitelioides han revelado un cariotipo de 64-66 cromosomas, con amplios rearrreglos numéricos y más de 24 marcadores cromosómicos especialmente detectables con técnicas de cariotipificación por citometría de flujo. (14)

HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES

Este ha sido uno de los aspectos donde se ha hecho un mayor énfasis por parte de numerosos investigadores, sin que se haya establecido una histogenesis clara para este tumor.

Con el M.E. se reporta la presencia de dos poblaciones celulares, las células poligonales y las fusiformes, que poseen un núcleo indentado u ovoide y una pequeña cantidad de cromatina localizada marginalmente. (2) Los nidos sólidos de células tumorales no están separados del estroma periférico por una lámina basal, además hay una clara diferenciación entre dos tipos de células, siendo las más característica la célula llamada "oscura", donde hay un retículo endoplásmico rugoso dilatado y numerosas microfibrillas de 50-70 nms, dispuestas en un patrón irregular, sin clara periodicidad. (2 - 5)

Las células "claras" tienen menos microfibrillas, y menos R.E.R. dilatado, pero el aparato de Golgi es prominente en ambos tipos de células.

Las células se unen unas con otras por uniones celulares lineales y por interdigitaciones, pero no se observan desmosomas o adherencias maculares, y las membranas intercelulares generalmente están separadas por un material amorfo electrodensito (4).

La ausencia de membrana basal los diferencia de los sarcomas sinoviales, la falta de desarrollo axonal los diferencia de los schwannomas, además los filamentos citoplasmáticos de los sarcomas epitelioides carecen de la periodicidad y organización en sarcomeros de los rhabdomyosarcomas y la pérdida de los tonofilamentos y uniones desmosómicas los diferencian de los carcinomas escamosos (2 - 5 - 9 - 10 - 16).

La electroforesis de proteínas muestra dos bandas mayores para dos proteínas de 51000 y 63000 D. que comprenden el 40-50% de las proteínas totales y que son las subunidades principales de los filamentos citoplasmáticos que miden de 7-11 nms. ubicados entre los microfilamentos de 6 nms y los microtúbulos de 20-25 nms y que corresponden a vimentina (16).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

GRANULOMA NECROBIOTICO :

Este generalmente contiene más elementos inflamatorios, con células menos distintivas y con solo un ligero pleomorfismo nuclear, además las células gigantes multinucleadas son más frecuentes en los G.N. que además presentan mayor cantidad de hemosiderina y ocasionales mitosis.

TUMOR DE CELULAS GIGANTES :

En este tumor hay gran cantidad de células gigantes multinucleadas uniformes y células redondeadas, uninucleares con citoplasma anfófilico y basófilico y mínimo componente fusiforme, la presencia de C.K. positivas y un patrón geográfico de necrosis son altamente indicativos de sarcoma epitelioides.

HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO :

El pleomorfismo del S.E. usualmente es menor que el visto en los H.F.M. , además las células gigantes y bizarras de éste nunca son vistas, también es importante el patrón multinodular y la ausencia de células xantomatosas en el S.E.

CARCINOMA ESCAMOCELULAR :

El S.E. carece completamente de hiperplasia o atipia epidérmica y aunque ambos tumores pueden contener C.K. inmunoreactivas no se observan perlas córneas en el S.E.

MELANOMA:

Con el M.L. las formas amelanóticas pueden ser problemáticas, cuando el S.E. contiene pigmento, este usualmente es hierro, demostrable con el azul de prusia, además de las coloraciones para S-100 que es positiva en tumores de origen neuroectodérmico, resulta negativa en el S.E. y coloraciones altamente específicas para melanocitos como el HMB 45 hacen la distinción definitiva entre ambas entidades.

SARCOMA SINOVIAL :

Aunque ambos tumores contienen elementos tanto epiteliales como fusiformes, nunca se encuentra la transición abrupta de ellos en el S.E. como si es observado en el S.S. bifásico. Además las gotitas de mucina intracitoplasmática son únicamente vistas en el S.S.

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE :

Las células del H.E.E. son de citoplasma claro, a diferencia de las de S.E. que son intensamente eosinofílicas, además los H.E.E. son positivos para el factor VIII y negativos para las C.K. adicionalmente el patrón de necrosis geográfica está a favor del S.E.

COMPORTAMIENTO CLINICO :

Las principales determinaciones de éstos aspectos, as como los relacionados con los indicadores pronósticos son derivados del estudio realizado por el Dr. F. Enzinger donde valorá 202/241 pacientes recopilados durante los años 1943 - 1983 tanto de los archivos de la A.F.I.P. como de hospitales civiles de 19 estados de la Unión Americana (12).

De estos pacientes el 68% estaban vivos y 32% muertos; no menos del 77% desarrollaron recurrencias de la lesión tumoral, las metástasis se detectaron el 45% de los casos, más frecuentemente a los ganglios linfáticos regionales (48%), seguido de los pulmonares (25%) y cuero cabelludo (10%) y con menor frecuencia se han detectado metástasis a mediastino, espacio dural, hígado, hueso y cerebro, evidenciándose así la capacidad del tumor de metastatizar tanto por la vía linfática como hemática.

El intervalo entre el procedimiento quirúrgico inicial y la primera recurrencia es en promedio de 1 año y 6 meses para los casos con evolución fatal y de 2 años y un mes en los casos no fatales.

El tiempo promedio para la aparición de las metástasis es paradójicamente mayor en los casos fatales que en los no fatales, siendo de 4 años y un mes para los casos fatales Vs 3 años y 4 meses en casos no fatales.

Las recidivas tienden a ser múltiples, reportándose el caso de un paciente que fue tratado por recidivas a nivel de la región pretibial en 11 ocasiones durante un período de 16 años; y de otro paciente de 27 años que fue sometido a 20 procedimientos quirúrgicos por recidivas en un período de 10 años.

Las recidivas generalmente aparecen como nódulos confluentes en la dermis o a lo largo de tendones o estructuras fasciales casi siempre proximales al sitio del tumor original.

Las recidivas empiezan a desarrollarse en forma gradual después del primer año post-diagnóstico, pero pueden ser tardías, y verse 25 años después de la exéresis del tumor primario.

Característicamente las metástasis presentan mayor porcentaje de necrosis y menor grado de diferenciación celular que el tumor primario.

El crecimiento intravascular y el compromiso ganglionar son aspectos ominosos de la lesión, las metástasis pueden ser tempranas o tardías, encontrándose casos donde la lesión inicial fue el compromiso ganglionar metastásico a cadenas cervicales (6), o por el contrario, el caso reportado de un paciente donde el compromiso metastásico apareció a los 18 años del diagnóstico inicial; por lo tanto al emitir un pronóstico hay que guardar cautela, así el paciente permanezca libre de tumor y en buenas condiciones clínicas después de transcurridos 5 años del diagnóstico inicial.

INDICADORES PRONOSTICOS

LOCALIZACION :

En general entre más proximal al eje axial se localice la lesión inicial, el curso clínico tiende a ser peor, las regiones relacionadas con mayor riesgo de metástasis son las ubicadas en los extremos proximales de los miembros superiores (71%) y tronco (57%), contra un 38% de metástasis para los localizados distalmente en los miembros superiores.

SEXO :

Los tumores de mujeres tienden a ser de menor tamaño y a presentar menos figuras mitóticas que los tumores estudiados en hombres, además presentan menos áreas de hemorragia a largo plazo (6 años 10 meses)

mostraron una sobrevida en mujeres del 78%, contra una sobrevida en hombres del 64%; aunque la tasa de recurrencias locales es sensiblemente similar. En cuanto a las metástasis, estas se presentaron en el 30% de las mujeres, contra el 51% de los hombres y el 21% de las mujeres presentaron un curso fatal, contra un 35% de hombres que evolucionaron en forma fatal.

Esto ha llevado a algunos investigadores a creer que existe un efecto "protector" de tipo hormonal, pero se requieren mayores estudios a cerca de la presencia de receptores hormonales de tipo esteroideo en los sarcomas epitelioides.

EDAD DEL DIAGNOSTICO INICIAL :

En general se encuentra que los tumores diagnosticados y tratados en edades tempranas tienen un comportamiento más favorable, los casos no fatales ocurren en promedio unos 5 años antes que los casos con evolución fatal, y los excepcionales casos que ocurren en la primera década de la vida tienen una evolución muy buena, siendo generalmente tumores pequeños y con mínima necrosis, y aunque recurren hasta el 57% de ellos, ninguno ha presentado metástasis.

INTERVALOS :

Los casos fatales hacen recurrencias en 1 año y 6 meses después del procedimiento quirúrgico inicial, mientras que los casos no fatales las hacen a los 2 años y un mes, sin embargo no se han notado diferencias entre el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda recurrencia, que ocurre en un tiempo promedio de 1 año y 9 meses.

RECURRENCIA LOCAL :

El 77% de los tumores presentan al menos una recurrencia local, requiriendo como mínimo 2 resecciones adicionales, de estos el 36% hicieron metástasis, pero además se ha encontrado que tumores localizados principalmente en axila, hombro, muslo, vulva y pene presentan metástasis sin recurrencia local previa y sin que

necesariamente se presente compromiso de los ganglios linfáticos regionales.

TAMAÑO TUMORAL Y PROFUNDIDAD :

El rango va de 0.5 cms. hasta 15 cms. con un promedio de 3.6 cms. en general se considera que tumores de menos de 2 cms. tienen un mejor comportamiento que tumores de mayor tamaño, y ninguno de los tumores de 1 cm. han presentado un curso fatal.

Los tumores localizados en forma profunda metastatizan hasta en el 65% de los casos, contra un 46% de metástasis en hombres y 24% de metástasis en mujeres con tumores de localización superficial.

INDICE DE MITOSIS :

Las ratas mitóticas ocurren en forma paralela con la incidencia de metástasis y recurrencias locales.

Es así como tumores donde hay 1 mitosis x 10 C.G.A. presentan un índice de metástasis del 27%. Tumores con dos figuras mitóticas x 10 C.G.A. muestran una incidencia de metástasis del 39% y tumores con 3 o más mitosis x 10 C.G.A. presentan una rata de metástasis por encima del 60%.

NECROSIS Y HEMORRAGIA TUMORAL :

En muchos de los tumores de tejidos blandos la intensidad de la necrosis corre paralela con las metástasis.

Los sarcomas epitelioides con pequeña o nula necrosis se asocian con un índice de metástasis del 34%, mientras que tumores con extensa necrosis metastatizaron en un 88%. Es llamativo encontrar que los tumores con pequeñas zonas necróticas recurrieron en un 94%, mientras que tumores con extensas necrosis recurrieron en un 64%, la explicación de esta paradoja es que los tumores con mayor necrosis fueron sometidos a tratamientos quirúrgicos de mayor agresividad.

El hallazgo de hemorragia también es de valor significativo, tumores donde la hemorragia era inconspicua metastatizaron en un 32%, mientras que los que presentaban hemorragias prominentes o hicieron en un 82%. Además esto corrobora que el grado de hemorragia es directamente proporcional al tamaño de tumor, actividad mitótica y grado de necrosis.

INVASION :

La presencia de invasión vascular se asocia con metástasis en un 96%; sin embargo la invasión neural parece tener un significado menos ominoso, asociado con metástasis en un 43%.

INFILTRADO LINFOCITARIO :

Las metástasis aparecen en forma independiente al grado de reacción inflamatoria, sin embargo cuando los linfocitos están ausentes o presentes en mínima cantidad la tasa de recurrencias es del 92%.

TRATAMIENTO

La alta tasa de recurrencias que presentan los sarcomas epitelioides indican que el tratamiento inicial fue inadecuado y que terapias de mayor agresividad deben ser consideradas para la disminución de éstas. El adecuado tratamiento implica excisiones locales amplias o amputación si el tumor se ubica en dedos de manos o pies, además la amputación debe ser considerada como tratamiento de las recurrencias, complementándose con la disección ganglionar local por ser el sitio más frecuente de metástasis, además debe considerarse un tratamiento triconjugado con radioterapia prolongada a dosis alta de 6000 CGYS y quimioterapia múltiple (1 - 4 - 8 - 12 - 14 - 15).

Con estos regímenes terapéuticos se ha logrado disminución de la tasa de recurrencias y mayor control local de la lesión.

DISCUSION GENERAL

La causa y la naturaleza del sarcoma epiteliode siguen siendo oscuras, en un número importante de pacientes (20%) existen antecedentes de traumas locales en el sitio de aparición de la enfermedad, ocurridos en un período promedio de 5 años antes del diagnóstico inicial (1 - 12).

No existe consenso acerca de la histiogenesis de esta lesión, sin duda el tumor se asemeja en muchos aspectos a los sarcomas sinoviales, pero a la vez hay claras diferencias tanto clínicas como morfológicas. Se sugiere el origen sinovial por íntima asociación del tumor con tendones y estructuras aponeuróticas y por la mezcla de elementos fusiformes y epitelioides, además por la presencia de material mucinoso intercelular; sin embargo las diferencias ya se han anotado anteriormente.

También se ha sugerido que los sarcomas epiteliodes son tumores originados en células mesenquimales primitivas con diferenciación histocitaria y fibroblástica, o que sea un tumor originado en miofibroblastos alterados por una masiva producción de filamentos intermedios (vimentina); o que sea un tumor mesenquimal con diferenciación histocitaria y sinovial.

De todas estas consideraciones la que aparece como la más compatible con las características determinadas al microscopio electrónico es la de un origen en el mesenquima sinovioblástico, de todos modos en este momento no existe una teoría unánimemente aceptada, y el terreno para investigaciones es todavía amplio (14).

V. VARIABLES

1. Edad
2. Sexo
3. Presentación clínica
 - Tiempo de evolución
 - Presentación como masa indurada
 - Presentación como nódulo ulcerado

Masa uni o multinodular
Antecedentes de trauma local
Otras presentaciones.

4. Localización de la (s) lesiones
Superficial
Profunda
Sitio anatómico específico
5. Diagnóstico inicial
Tiempo transcurrido entre la aparición de la lesión y la consulta inicial.
Diagnóstico de proceso benigno, cuál?
Diagnóstico de proceso maligno, cuál?
Manejo inicial
6. Diagnóstico definitivo
Tiempo transcurrido entre la aparición de la lesión y su diagnóstico definitivo.
Método de diagnóstico
 - . Biopsia abierta
 - . Biopsia tru-cut
 - . Biopsia aspirativa
 - . Estudio de la pieza quirúrgica
 - . Revisión histológica
 - . Revisión de las descripciones macroscópicas (cuando sean efectuadas).
 - . Valoración de indicadores pronósticos histológicos
 - . Rata mitótica
 - . Necrosis y hemorragia tumoral
 - . Invasión vascular y/o perineural
 - . Infiltrado linfocitario

7. Correlación con estudios adicionales.
 - Coloraciones de histoquímica
 - Coloraciones de inmunohistoquímica
 - Estudio de radiología

8. Tratamiento
 - Quirúrgico
 - . Excisión local
 - . Cirugía radical
 - . Disección ganglionar
 - Radioterapia
 - . Local
 - . En sitios de metástasis
 - Quimioterapia
 - . Simple
 - . Múltiple
 - Tratamiento combinado

9. Recidivas
 - Sitio
 - Tratamiento
 - Tiempo transcurrido entre el diagnóstico definitivo y la recidiva.

10. Metástasis

11. Sobrevida, sitio y tratamiento por grupos de edad, sexo y evolución.

12. Seguimiento y estado actual (en los casos donde sea posible determinarlos)
 - Vivo y bien
 - Vivo con recurrencias
 - Vivo con metástasis
 - Vivo con recurrencias y metástasis
 - Muerto con metástasis

Sin seguimiento
Estudio postmortem y hallazgos

DISEÑO METODOLOGICO

A. TIPO DE ESTUDIO :

El presente trabajo es de tipo descriptivo, donde se hace una revisión de casos.

B. UNIVERSO Y MUESTRA :

Universo : Pacientes con diagnóstico de sarcoma epitelioides, realizado en el I.N.C. durante el período comprendido de Enero de 1970 hasta Marzo de 1993.

Muestra : Todos los pacientes contenidos en el universo que tengan historia clínica del I.N.C. y cuyas placas histológicas estén en los archivos del Departamento de Patología de la institución, así como los bloques de parafina, para estudio complementario.

C. METODOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE LOS DATOS :

- . Revisión de historias clínicas.
- . Revisión de los estudios histopatológicos.
- . Datos recopilados serán consignados en una planilla diseñada para tal efecto.

D. PROCEDIMIENTO :

Las muestras recopiladas serán valoradas por la Dra. Ligia Restrepo, Investigadora Científica del I.N.C., Especialista en Anatomía Patológica y por el Dr. Luis Fernando Jaramillo G. Residente III de Patología del I.N.C.

En Los casos donde existan estudios complementarios de imagenología diagnóstica, se revisará el reporte consignado en la historia clínica.

E. PLAN DE TABULACION Y ANALISIS :

Las técnicas apropiadas serán aplicadas, las recomendaciones y supervisión directa de la División de Epidemiología y la Sección de Estudios Epidemiológicos del I.N.C.

Los diferentes cuadros y gráficos se realizarán con la ayuda de programas de informática especialmente diseñados para tales efectos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. F.M. Enzinger : Epithelioid Sarcoma, a sarcoma simulating a granuloma or carcinoma. *Cancer* 26:1029-1041, 1970.
2. G. Gabbiani, et al : Epithelioid Sarcoma. A light and electron microscopic study suggesting a synovial origen. *Cancer* 30:486-499, 1972.
3. E. Fisher and B. Horvat : The fibrocytic derivation of the so-called epithelioid sarcoma. *Cancer* 30:1074-1081, 1972.
4. P. Bloustein, S. Silverberg and W. Wadell : Epithelioid Sarcoma. Case report with ultrastructural review, histogenetic discussion, and chemotherapeutic data. *Cancer* 38:2390-2400, 1976.
5. A. Patchefsky, R. Soriano, and M. Kostianovsky. Epithelioid Sarcoma. Ultrastructural similarity to nodula synovitis. *Cancer* 39:143-152, 1977.
6. P. Sugarbaker, S. Auda, et al : Early distant metastases from epithelioid sarcoma of the hand. *Cancer* 48:852-855, 1981.
7. S.E. Mills, R.A. Fechner, et al : Intermediate filaments in eosinophilic cell of epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 5:195-202, 1981.
8. T.M. Ulbright, S. Brokaw, et al : Epithelioid sarcoma of the vulva. Evidence suggesting a more aggressive behavior than extra genital epithelioid sarcoma. *Cancer* 52:1462-1469, 1983.
9. R.W. Blewitt, S.G. Aparicio and C.C. Bird : Epithelioid Sarcoma. A tumour of myofibroblasts. *Histopathology* 7:573-584, 1983.

10. R. Pisa, P. Novelli and F. Boneti : Epithelioid Sarcoma, a tumour of myofibroblasts, or not ? Histopathology 8:353-355, 1984 (correspondence).
11. D. Chase, F. Enzinger, S. Weiss and J. Langloss : Keratin in epithelioid sarcoma. An immunohistochemical study. AM J Surg Pathology 8:435-441, 1984.
12. D. Chase, F. Enzinger : Epithelioid Sarcoma. Diagnostis, prognostic indicators, and treatment. Am J Sur Pathol 9:241-263, 1985.
13. Y. Daimaru, H. Hashimoto, et al : Epithelial profile of epithelioid sarcoma. An immunohistochemical analysis of eight cases. Cancer 59:134-141, 1987.
14. F. Enzinger and S. Weiss : Soft tissue tumors, 3a ed. mosby, pags 936-945, 1988.
15. G.D. Bos, D. Pritchard, et al : Epithelioid sarcoma. An analysis of fifty-one cases. J Bone and Joint Surg 70:862-870, 1988.
16. C. Fischer : Epithelioid Sarcoma : The spectrum of ultrastructural differentiation in seven immunohistochemical defined cases. Hm Pathol 19:265-275, 1988.

I/132)/93

- SARCOMA
- EPITELIO
- NECROSIS
- MITOSIS
- HEMORRAGIA

• Luis fernando Jaramillo
• Lign. Inés Restrepo

Instituto Nacional de Cancerología



INC002435