



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

55

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

REVISION INMUNOHISTOQUIMICA DE SARCOMAS INDIFERENCIADOS
DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

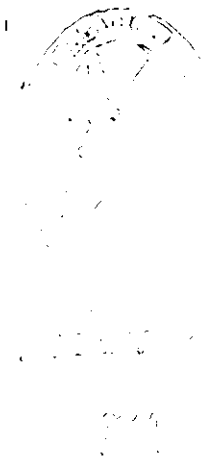
TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA MEDICA

QUE PRESENTA EL DOCTOR:

ENRIQUE FAUGIER FUENTES



28/01/13

DIRECTOR DE TESIS: DR STANISLAW SADOWINSKI PINO

S. Sadowinski



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANTECEDENTES

En 1972 representantes de grupos cooperativos de cáncer pediátrico formaron el Intergrupo de Estudio de Rbdomiosarcoma (IRS), quien inició series sistematizadas de estudios clínicos randomizados en pacientes menores de 21 años con rbdomiosarcomas o sarcomas indiferenciados.(1) Actualmente existen 4 reportes finales del Intergrupo de Estudio de Rbdomiosarcoma. Reportan: edad de inicio, sexo, sitio del tumor primario, tamaño de la neoplasia, tipo histológico, tratamiento recibido, y respuesta a tratamiento. Estableciendo: factores de riesgo, incidencia, estadificación, alternativas de tratamiento, sobrevida.(2)

El sarcoma indiferenciado tiene una incidencia entre 9-10% a 1-6% según diversas revisiones, y se localiza en: pleura, pared torácica o corazón. El promedio de edad diagnóstica es de 8.5 años, con intervalo de 1 mes a 20.5 años. (5)

El sarcoma indiferenciado es una neoplasia que deriva de células del mesénquima, sin linaje histológico específico. Está compuesto por células alargadas, pleomórficas, sin evidencia de miogénesis o alguna otra diferenciación. Tiene un patrón difuso sin morfología característica. En algunos de estos tumores la morfología que presentan es indistinguible del Sarcoma Oseo de Ewing y se propuso categorizarlos como Sarcoma extraóseo de Ewing. (2,3,4,8)

Implementando las técnicas de Inmunohistoquímica, se ha demostrado que algunas lesiones antes diagnosticadas como sarcoma indiferenciado, reciben un diagnóstico específico.(9) De acuerdo a los estudios realizados en revisiones de los reportes finales del Intergrupo de Estudio de Rbdomiosarcoma IRS III y piloto de IRS IV se han obtenido interesantes resultados. Se han descrito a través del empleo de técnicas de inmunohistoquímica dos nuevas entidades patológicas a partir de los sarcomas indiferenciados. 1) tumor intraabdominal desmoplásico de células pequeñas redondas y 2) tumor rabdoide de tejidos blandos. (2,3,4,6,7,8)

Recientes revisiones han demostrado que mediante la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica en series de casos ya diagnosticados como sarcoma indiferenciado, se ha dado una reclasificación histológica hasta en un 35% de los casos. La frecuencia según el tipo histológico hallado durante la reclasificación correspondió a: rbdomiosarcoma embrionario, tumor neuroectodérmico primitivo y tumor abdominal desmoplásico de células pequeñas redondas. (5,10,11,12,13)

Por lo anterior la implementación y aplicación de técnicas de inmunohistoquímica confiere una incidencia real del sarcoma indiferenciado de 4% en vez del 10% antes mencionado. El hecho de establecer el diagnóstico preciso, permite dar tratamiento oportuno y específico encaminado al tipo histológico de la neoplasia, lo que representa una mejor perspectiva de vida. (14,15,16)

JUSTIFICACION

La revisión histopatológica con técnica de inmunohistoquímica en sarcomas indiferenciados, determinará su origen celular y dará diagnóstico a las neoplasias estudiadas. Establecerá un diagnóstico específico y certero que permitirá obtener una incidencia real del sarcoma indiferenciado y de las diferentes neoplasias obtenidas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los sarcomas en los niños representan frecuentemente un problema diagnóstico para el pediatra clínico y para el patólogo pediatra. Estas neoplasias muestran en ocasiones poca o ninguna diferenciación cuando se estudian con tinciones habituales como hematoxilina y eosina, que obligaba al patólogo el estudio de múltiples cortes en busca de datos morfológicos que orientaran hacia el diagnóstico correcto, como la búsqueda de estraciones en el citoplasma y el uso de tinciones especiales como la hematoxilina ácida fosfotungstica para el diagnóstico de los rhabdomyosarcomas. Los estudios de microscopía electrónica anexan datos que pueden ser útiles, pero que en el caso de neoplasias indiferenciadas, requieren del estudio exhaustivo y gran cantidad de recursos para, por ejemplo, hallar filamentos de miosina y actina con el fin de hacer el diagnóstico de rhabdomyosarcoma. En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" para el diagnóstico de los pacientes con neoplasias indiferenciadas se interactúa con los médicos clínicos, los médicos imagenólogos y médicos patólogos, estos últimos utilizan además de los estudios habituales y de microscopía electrónica las reacciones de inmunohistoquímica para emitir diagnósticos de certeza en este tipo de neoplasias. Por esta razón surge la siguiente interrogante:

¿Los estudios de inmunohistoquímica muestran mayor sensibilidad y especificidad para llegar a un diagnóstico de certeza en pacientes con diagnóstico de sarcoma indiferenciado hecho en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" ?

HIPÓTESIS

La revisión inmunohistoquímica de los sarcomas indiferenciados diagnosticados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" permitirá la sub- clasificación de dichos sarcomas hasta en un 50 %.

OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo estudios de inmunohistoquímica en las biopsias de pacientes con diagnóstico histopatológico de sarcoma indiferenciado diagnosticados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre enero de 1980 a enero del año 2000 para determinar su verdadero origen celular y establecer su diagnóstico de certeza.

OBJETIVO ESPECIFICO

Demostrar la utilidad y precisión de la técnica de inmunohistoquímica como elemento diagnóstico de certeza para especificar el verdadero origen celular de los tumores clasificados como sarcoma indiferenciado por histopatología

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional, retrolectivo y comparativo.

Diseño del estudio: Transversal

Universo de trabajo: Número de casos obtenidos durante la revisión de los registros del Departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", con diagnóstico histopatológico de sarcoma indiferenciado entre enero de 1980 a enero del año 2000.

Técnica de Aplicación a muestras (bloques de parafina): Inmunohistoquímica con los siguientes marcadores: vimetina, desmina, citoqueratina, enolasa, y S-100

Interpretación: Revisión de laminillas por el Dr. Stanislaw Sadowinski Pine, Jefe del Servicio de Patología Clínica y experimental del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", para establecer de acuerdo a los hallazgos de la técnica de inmunohistoquímica el diagnóstico final.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

a) Tumores con diagnóstico de sarcoma indiferenciado durante el periodo comprendido durante enero de 1980 a enero del año 2000 que cuenten con laminillas y bloques de parafina.

Criterios de no inclusión:

- a) Ausencia del material histopatológico para estudio inmunohistoquímico (bloques de parafina)
- b) Muestra insuficiente, en deterioro o mal estado de conservación para realizar la técnica de inmunohistoquímica.

Criterios de eliminación:

- a) Diagnóstico final diferente a sarcoma indiferenciado después de la revisión histológica.
- b) Deterioro de la pieza histológica durante el proceso de estudio.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente: Sarcoma indiferenciado: Neoplasia maligna de la cual no se hace diagnóstico de certeza por carecer de datos morfológicos de diferenciación con tinción de hematoxilina y eosina; y técnicas especiales de histología.

Variable dependiente: Reacciones de inmunohistoquímica

Variables Universales:

- 1) Edad: edad al momento del diagnóstico, según lo expresado en el reporte histopatológico.

Escala de medición: cuantitativa, discreta.

Categoría: años o meses.

- 2) Sexo: se registrará el género reportado en el reporte histopatológico.

Categoría: masculino o femenino.

- 3) Localización anatómica de la neoplasia: sitio donde presumiblemente fue el origen del tumor que fue registrada en el reporte histopatológico.

Escala de medición: cualitativa, nominal.

Categoría: órbita, cuello, extremidades, ganglio, etc.

- 4) Tipo de espécimen: Se describirá el tipo de material recibido en el departamento de Patología

Escala de medición: cualitativa, cuantitativa, porcentual y nominal.

Categorías: biopsia por aspiración con aguja delgada, biopsia por trucut, pieza quirúrgica.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Número de cortes histopatológicos recabados con diagnóstico inicial de sarcoma indiferenciado viables para realizar técnica de inmunohistoquímica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: Determinar la relación entre el número de casos señalados en los registros del Departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", y el número de casos recuperados en condiciones adecuadas para la aplicación de técnica de inmunohistoquímica. Para cada variable, se realizará medidas de tendencia central (promedio, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, desviación intercuartílica, límites inferior y superior) según la escala de medición y distribución de cada variable.

PROCEDIMIENTO

Revisión de los datos histológicos:

El autor y los dos tutores, Dr. Stanislaw Sadowinski Pine y Dr. Mario Pérezpeña Díazconti revisarán todas las laminillas de los casos de sarcoma indiferenciado para valorar su calidad. Posteriormente se solicitará un panel inicial de inmunohistoquímica incluyendo citoqueratina (marcador que representa diferenciación epitelial), vimentina (característico de neoplasias mesenquimatosas), neurofilamentos (representa filamentos intermedios de neuronas y sus procesos) y antígeno leucocitario común (para neoplasias de origen linfo-hematopoyético). Se clasificarán todos los casos de acuerdo a los resultados de este panel inicial. Posteriormente, en todas las neoplasias con marcadores de inmunohistoquímica positivos para sarcoma se les hará un segundo panel que incluirá enolasa neurona específica, desmina y MIC-2 (neuroblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo, tumor desmoplásico intraabdominal de células pequeñas) mioglobina y actina músculo específico (rabdomioma).

Los datos serán recolectados en hojas diseñadas para este estudio.

Revisión de las variables: Recabados los casos que cumplan con los criterios de selección y aplicada la técnica de inmunohistoquímica, se registrarán en la hoja de recolección de datos los siguientes elementos: registro de la pieza, la positividad de los reactivos del panel de inmunorreactantes, el diagnóstico histopatológico inicial y el diagnóstico inmunohistoquímico final.

Planificación del análisis:

Una vez obtenidos los datos, la información se concentrará en una base de datos con el paquete estadístico Excel. Basados en el estudio de inmunohistoquímica se harán los diagnósticos de certeza, se enlistarán y enumerarán de acuerdo a su origen celular.

RESULTADOS:

Se documentó el diagnóstico de "sarcoma indiferenciado" en el periodo comprendido de enero de 1980 a enero del año 2000 recopilados de los archivos del Departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en: 52 pacientes.

Se eliminaron por contar con diagnóstico diferente a sarcoma indiferenciado 3 casos: 2 sarcomas embrionarios y 1 Linfoma No Hodgkin. De los restantes se excluyeron 29 casos por no contar con material (bloques de parafina) en condiciones adecuadas para estudio inmunohistoquímico.

Por lo anterior se recabaron 20 casos para la aplicación de la técnica de inmunohistoquímica. El rango de edad fue de 7 meses a 13 años, con un promedio de 6.5 años, una distribución de 11 hombres y 9 mujeres, con relación 1 - 0.8. Una moda en edad de 2 años y con predominio de localización en cabeza del 35%, seguido de extremidades 25% y cuello 15%.

Resultado de la aplicación de inmunohistoquímica a 20 casos con diagnóstico histopatológico de sarcoma indiferenciado:

CASO	SEXO	EDAD	SITIO	REPORTE	VIMENTINA	DESMINA	CITOQUERATINA	ENOLASA	S-100	DX INMUNOHISTOQUIMICO	DX HISTOPATOLOGICO
1	M	4años	Parrilla Costal	Q-81-1051		-		++	-	TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	Neoplasia Indiferenciada Sarcoma de Células Pequeñas
2	F	2años	Ala Nasal	Q-85-239	++	+++				RABDOMIOSARCOMA	Tumor Maligno Indiferenciado de Células Pequeñas
3	F	11años	Pierna izq	Q-85-1192	+++	+++		+ estroma		RABDOMIOSARCOMA	Neoplasia Maligna Indiferenciada de Células Redondas
4	F	6años	Cuello	Q-85-1404		-		++		TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	Tumor Maligno de Células Pequeñas
5	M	1año	Brazo izq	Q-85-1417	++	++		++		RABDOMIOSARCOMA	Sarcoma Indiferenciado
6	M	2años	Pierna izq	Q-86-1588	+++	++		++		RABDOMIOSARCOMA	Sarcoma Indiferenciado de Células Grandes
7	M	2años	Antebrazo izq	Q-87-1289	++	++				RABDOMIOSARCOMA	Sarcoma Indiferenciado
8	F	12años	Garganta	Q-88-470	+++	+++		+		RABDOMIOSARCOMA	Sarcoma Indiferenciado de Células Redondas
9	M	12años	Orbita	Q-90-1307	++	-		++		TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	Sarcoma Indiferenciado
10	F	10 meses	Piel	Q-91-353	+++	++		++		RABDOMIOSARCOMA	Tumor Maligno Indiferenciado de Células Grandes
11	F	7 meses	Orbita izq	Q-91-792	++	-				LINFOMA NO HCGDXN	Tumor Indiferenciado
12	M	13años	Paladar	Q-92-407	+++	-		+++	++	TUMOR NEUROGENICO	Tumor Indiferenciado
13	M	12años	Tórax	Q-94-1263	-	-		++		TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	Rabdomiosarcoma de Histología Desfavorable
14	F	13años	Comisura labial izq	Q-95-1479	+	+		+ neuronal	+	SCHWANNOMA MALIGNO	Sarcoma Indiferenciado
15	M	7años	Pie derch	Q-95-1718	++	-		++	++	TUMOR DE VAINA DE NERVO PERIFERICO	Sarcoma Indiferenciado
16	F	11 meses	Mandíbula	Q-96-2057	++	-		++	+	TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	Sarcoma Indiferenciado
17	F	11años	Cadera derch	Q-97-405	++	++		+		RABDOMIOSARCOMA	Sarcoma Indiferenciado
18	M	8años	Cigomático	Q-97-1013	+	-		+++	+	TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	Neoplasia Maligna Indiferenciada
19	M	2años	Inguinal	Q-98-1512	+++	+++		+		RABDOMIOSARCOMA	Sarcoma Indiferenciado
20	M	10años	Cuello	Q-99-2024	+	-		++		TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	Tumor Maligno de Células Pequeñas

REACCION DE INMUNOHISTOQUIMICA

- + Positivo leve
- ++ Positivo Moderado
- +++ Intensa
- Negativa

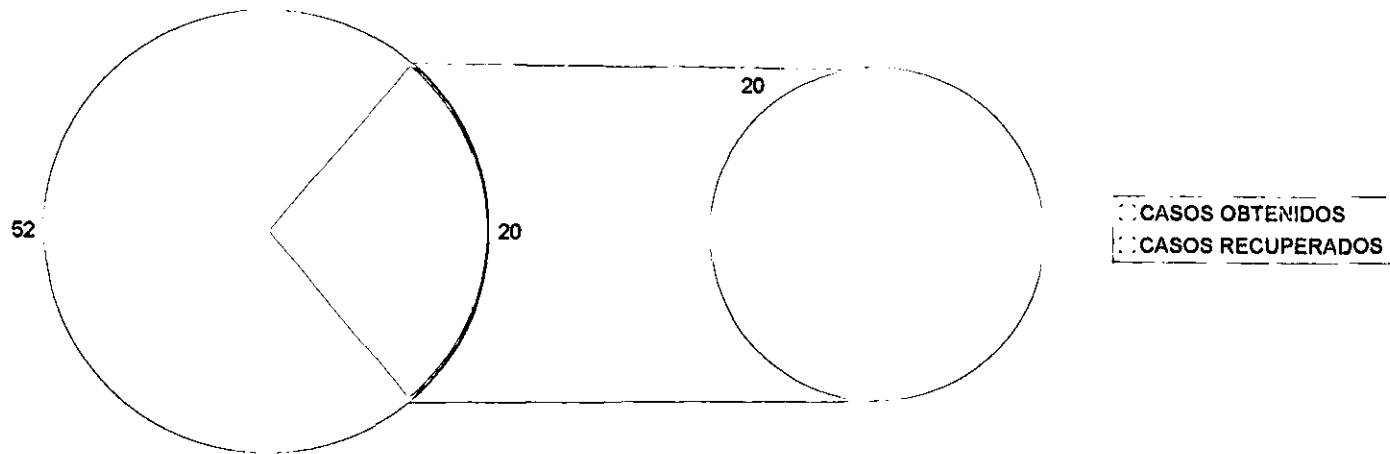
Entidades patológicas encontradas de acuerdo a la revisión inmunohistoquímica de sarcomas indiferenciados:

Tumor neuroectodérmico primitivo:	7 casos
Rabdomiosarcoma:	9 casos
Linfoma No Hodgkin:	1 caso
Tumor de Vaina de Nervio:	1 caso
Tumor Neurogénico:	1 caso
Schwannoma Maligno:	1 caso

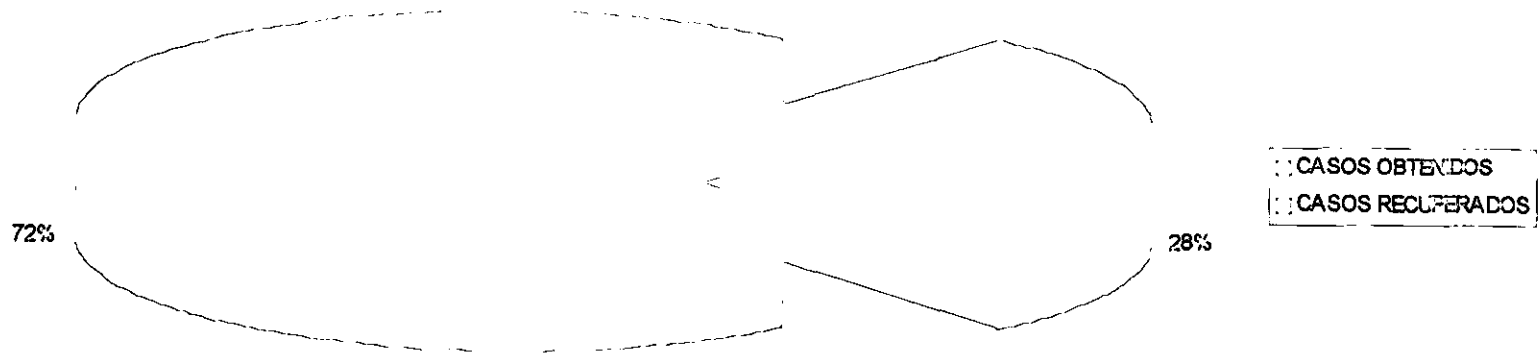
Distribución anatómica por su sitio de origen:

Cabeza:	7 casos
Cuello:	3 casos
Tórax:	2 casos
Cadera:	2 casos
Extremidades:	5 casos
Piel:	1 caso

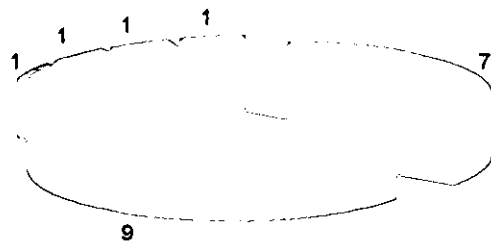
CASOS REVISADOS DE SARCOMA INDEFERENCIADO



% DE CASOS RECUPERADOS DE CORTES CON DX HISTOPATOLOGICO DE SARCOMA INDEFINIDO



TIPO Y O DE TUMORES ENCONTRADOS EN LA REVISION INMUNOHISTOQUIMICA DE SARCOMA INDIFERENCIADO



- NEUROECTODERMICO
- RABDOMIOSARCOMA
- LINFOMA NO HODGKIN
- SCHWANNOMA
- NEUROGENICO
- VAINA DE NERVIO

CONCLUSIONES:

El objetivo de la revisión realizada del periodo comprendido entre enero de 1980 a enero del año 2000 en los archivos del Departamento de Patología Clínica y Experimental del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", fue demostrar la utilidad de la técnica de inmunohistoquímica para el establecer el diagnóstico de certeza en cortes con diagnóstico histopatológico de sarcoma indiferenciado.

Se recabaron 58 reportes de 52 pacientes; de los cuales sólo 20 bloques de parafina se encontraron en adecuadas condiciones para su estudio inmunohistoquímico. El 100% de los casos con diagnóstico histopatológico de sarcoma indiferenciado fue descartado al aplicar la técnica de inmunohistoquímica. Predominan en la reclasificación los tumores neuroectodérmicos y de nervio periférico.

Comparando estos resultados con lo reportado en la literatura internacional, nuestros resultados no concuerdan con diferentes revisiones que señalan una incidencia del 4% de sarcoma indiferenciado al aplicar la técnica de inmunohistoquímica. Diferencia importante y con significación estadística. La diferencia puede radicar en el tipo de Institución de Salud, el procesamiento de las muestras durante la aplicación de la técnica y la experiencia del Médico Patólogo. La perfecta precisión de nuestro estudio puede estar basada en que el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", es una Institución de Salud de concentración, en que el personal técnico de laboratorio esta bien capacitado y el grupo de médicos Patólogos cuentan con excelente preparación y gran experiencia. La desventaja de no contar con mayor número de bloques de parafina en adecuadas condiciones para el estudio, pudo ser una limitante para el presente estudio. Desventaja propia de un estudio retrospectivo. Defecto que puede repercutir en la incidencia real de tumores con diagnóstico de sarcoma indiferenciado.

Por lo anterior se cumple con el objetivo del presente estudio al demostrar la utilidad de aplicación de la técnica de inmunohistoquímica en estudios histopatológicos de sarcoma indiferenciado. Por lo que de acuerdo a las necesidades de precisión diagnóstica, y la minuciosidad del médico Patólogo; hacen de la técnica de inmunohistoquímica una estricta necesidad. Elemento de gran utilidad para proporcionar un diagnóstico de certeza. Medio indispensable para proporcionar al paciente una mejor terapéutica, encaminada a una entidad patológica bien identificada, y por consecuencia disminuir complicaciones, resistencia a tratamientos, recaídas. Incrementando el éxito del tratamiento, índice de sobrevida y la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Maurer HM, Moon T, Donaldson M et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: A preliminary report. *Cancer* 1977; 40:2015-2026.
- 2) Bruce RP, Ala BH, Linar A, William AN, Frederick BR, Stephen JQ, Bruce LW, et al. Undifferentiated Sarcoma of Children: Pathology and Clinical Behavior –An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:170-180.
- 3) Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, Marsden HB, van Unnik AJM, Hamoudi AB, Tsokos M, et al. Classification of rhabdomyosarcoma and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification: An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1995;76:1073-1085.
- 4) Angervall L, Enzinger FM. Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer* 1975;36:240-251.
- 5) Pizzo PA, Poplack DG. Rhabdomyosarcoma and the Undifferentiated Sarcoma. En: *Principles and Practice of Pediatric Oncology* third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
- 6) Scoble H, Witte D, Shimada H, Seemayer T, Wang-Wuu S, Soukup S, Koufos A, et al. Molecular Differential Pathology of Rhabdomyosarcoma. *Genes, Chromosomes & Cancer* 1989;1:23-35.
- 7) Cohn LS. Diagnosis and Classification of the Small Round –Cell Tumors of Childhood. *Am Jr Path* 1999;155:11-15
- 8) Chung EB. Current Classification of Soft Tissue Tumors. En Fletcher CDM, McKee PH (eds): "Pathobiology of Soft Tissue Tumors" New York Churchill,, 1991 43-81
- 9) Schmidt D, Harms D. The Applicability of Immunohistochemistry in the Diagnosis and Differential diagnosis of Malignant soft tissue tumors. A reevaluation based on the material of the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Klin Pediatr* 1990;202:224-229.
- 10) Azar AH, Espinoza GC, Richman VA, Saba RS, Wang T. "Undifferentiated" Large Cell Malignancies: An Ultrastructural and Immunocytochemical Study. *Hum Pathol* 1982;13:323-333.
- 11) David MP, Bruce W, Hallie H, Kent WW, Harold M. Immunohistochemical Study of Childhood Rhabdomyosarcomas and Related Neoplasm. Results of an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Project. *Cancer* 1991;67:3072-3080.
- 12) Kodet R. Rhabdomyosarcoma in Childhood. An Immunohistological Analysis with Myoglobin, Desmin and Vimetin. *Path Res Pract* 1989;185:207-213.
- 13) Kilpatrick SE, Garvin AJ. Recent Advances in the Diagnosis of Pediatric Soft-Tissue Tumors. *Med & Ped Oncol* 1999;32:373-376.
- 14) Newton WA Jr, Soule EH, Hamoudi AB, Reiman HM, Shimada H, Beltangady M, Maurer H. Histopathology of Childhood Sarcoma, Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II: Clinicopathologic Correlation. *J Clin Oncol* 1988;6:67-75.

15) Maurer MH, Beltangady M, Gehan EA, Cris W, Hammond D, Hays DM, Heyn R, Lawrence W, Newton W, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I A Final Report. *Cancer* 1988;61:209-220.

16) Mameghan H, Fisher R, Tobias V, Kern IB, O'Gorman-Hughes D, Vowels M, Mameghan Jill. Local Failure in Childhood Rhabdomyosarcoma and Undifferentiated Sarcoma: Prognostic Factors and Implications for Curative Therapy. *Med & Ped Oncol* 1993;21:88-95.