

TRABAJOS ORIGINALES

Sarcoma epitelioides: dos variantes de una misma entidad

Epithelioid sarcoma: two variants of the same entity

Luca Garin Troyer¹, Valeria Cecilia Orsi², Ana Campastri³, Iris Barrio⁴, César Chiappe⁵,
Guadalupe Ailín García⁶, Paula Bourren⁷, Cecilia Eleonora Ventrice⁸ y Ana Clara Acosta⁹

RESUMEN

Los sarcomas son neoplasias malignas que se originan del tejido mesenquimatoso. El sarcoma epitelioides es una variante infrecuente de sarcoma de los tejidos blandos y representa aproximadamente el 1% de estos. Hay dos variantes: una de tipo distal y una proximal, ambas con alto índice de recurrencia y metástasis.

Se presentan los casos de 2 pacientes masculinos con sarcoma epitelioides, uno con la variante distal y otro con la proximal.

Palabras clave: sarcomas, sarcoma epitelioides, *INI1*, *SMARCB1*.

Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 110-114

ABSTRACT

Sarcomas are malignant neoplasms that originate from mesenchymal tissue. Epithelioid sarcoma is a rare variant of soft tissue sarcoma, representing approximately 1% of them. There are two variants: a distal type and a proximal one, with a high recurrence and metastasis rate.

Two cases of male patients with epithelioid sarcoma are presented, one with the distal variant and the other with the proximal variant.

Key words: sarcomas, epithelioid sarcoma, *INI1*, *SMARCB1*.

Dermatol. Argent. 2022; 28(3): 110-114

¹ Médico Dermatólogo, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández

² Médica Residente de Segundo Año, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

³ Médica Dermatóloga, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

⁴ Médica Dermatóloga. Médica de Planta, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

⁵ Médico Patólogo. Médico de Planta, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

⁶ Médica Patóloga, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández

⁷ Médica Dermatóloga. Jefa del Servicio, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández

⁸ Médica Dermatóloga y Patóloga. Médica de Planta, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández

⁹ Médica Dermatóloga. Médica de Planta, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía
Servicio de Dermatología y Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Servicio de Dermatología y Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Luca Garin Troyer

Email: lucatroyer@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 13/4/22

Fecha de trabajo aceptado: 15/7/22

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma epitelioides (SE) es un tumor mesenquimatoso maligno e infrecuente, originado en los tejidos blandos. Franz Enzinger lo describió por primera vez en 1970 y, siete años después, L. Guillou caracterizó su variante proximal. Esta última es menos frecuente que la variante distal^{1,2}.

Presenta un crecimiento lento, con un período de meses a años de evolución, y una primera apariencia benigna, por lo cual se lo suele diagnosticar erróneamente en las consultas iniciales³.

Existen dos variantes clínicas: la clásica o distal, que se localiza en los miembros superiores, en especial en la mano o la muñeca; y la variante proximal, situada en la región proximal de las extremidades, con predilección por la pelvis y la zona perineal⁴. Ambas pueden aparecer a cualquier edad, aunque la clásica suele afectar a una población más joven (entre 20 y 40 años), con predominio masculino^{5,6}. La proximal, en cambio, suele afectar a adultos de edad mediana o avanzada⁷.

Se presenta un caso de cada una de las variantes mencionadas.

SERIE DE CASOS

CASO CLÍNICO 1

Un varón de 32 años, sin antecedentes patológicos, consultó por la presencia de múltiples lesiones tumorales duropétreas, de 4 años de evolución. Estas eran de coloración eritematoviolácea, dolorosas a la palpación y algunas con tendencia a la ulceración (Foto 1). Se localizaban en la cara anterior del antebrazo y el dorso de la mano derecha (Foto 2).

En el interrogatorio dirigido, se constató que el cuadro comenzó como una lesión tumoral eritematoedematosa, indolora, situada en el tercer dedo de la mano derecha. Tres años después, la lesión se ulceró y aparecieron nuevas lesiones dolorosas de distribución proximal, que también se ulceraron.

Con la sospecha de que se trataba de una enfermedad tumoral, se solicitó un estudio de laboratorio completo, que no mostró particularidades. Se realizó la biopsia de una lesión del antebrazo mediante *losange*. En el estudio histopatológico se constató: dermis ocupada por playas de una proliferación tumoral atípica, compuesta por células epitelioides de citoplasma amplio y acidófilo, con núcleos grandes y nucléolos evidentes. Además, se observaban grupos celulares con mínimos focos de necrosis y figuras mitóticas aberrantes (Foto 3). Las técnicas de inmunohistoquímica fueron positivas para vimentina, antígeno de membrana epitelial (EMA) y citoqueratina AE1/AE3. Se constató

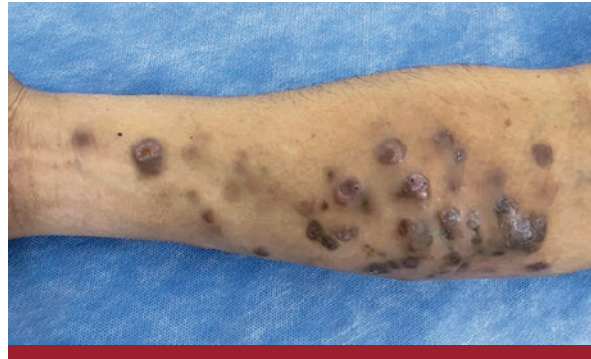


FOTO 1: Lesiones tumorales eritematovioláceas, duropétreas, de aproximadamente 1 cm de diámetro, en la cara anterior del antebrazo.



FOTO 2: Lesión tumoral ulcerada en el dorso de la mano derecha. Importante edema del tercer dedo provocado por la lesión inicial.

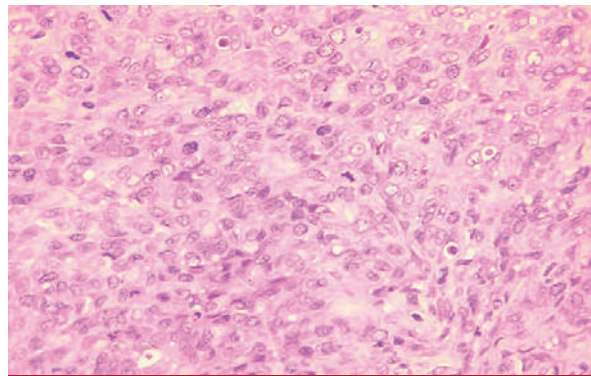


FOTO 3: Células epitelioides acidófilas, algunas con mitosis aberrantes (HyE, 400X).

la pérdida del gen *INI1* (*SMARCB1*) mediante técnicas de inmunomarcación.

La tomografía computada (TC) de tórax evidenció adenomegalias en la región axilar derecha. La punción aspirativa con aguja fina descartó el compromiso tumoral de estas.

Ante el diagnóstico de SE variante clásica, se planteó el tratamiento quirúrgico radical con amputación del antebrazo y posterior quimioterapia. El paciente se negó al tratamiento y se perdió su seguimiento.

CASO CLÍNICO 2

Un varón de 63 años, sin antecedentes patológicos, consultó por la presencia de tumores localizados en el hombro derecho, de 2 meses de evolución. En el examen físico se observaban numerosas lesiones dolorosas, levemente eritematosas, duropétreas y adheridas a los planos profundos (Foto 4). A su vez, presentaba un nódulo duropétreo supraclavicular derecho.

Se plantearon como diagnósticos diferenciales dermatofibrosarcoma *protuberans*, rabdomyosarcoma y SE de tipo proximal, por lo que se solicitó un laboratorio completo, sin hallazgos importantes. Se realizó la biopsia de una lesión tumoral mediante *losange* (Foto 5). El estudio histopatológico evidenció infiltración de la dermis por una proliferación neoplásica atípica, constituida por células epitelioides con citoplasma eosinófilo amplio, núcleos vesiculares y nucléolo evidente. Estas se disponían en planchas que disecaban haces de colágeno, con presencia de figuras mitóticas anómalas, áreas de necrosis y embolias neoplásicas vasculares. El resultado de la inmunohistoquímica fue positivo para citoqueratina AE1/AE3, vimentina, EMA y CD34. Se constató la pérdida de expresión del gen *IN11* por técnica de inmunomarcación.

En la TC se observó una formación sólida expansiva en el hombro derecho que infiltraba el músculo deltoides y las partes blandas; y adenomegalias de aspecto necrótico en las regiones axilar derecha y supraclavicular. Se constató, además, erosión del acromion homolateral.

En el seguimiento del paciente se observó un aumento del número y el tamaño de los tumores, los cuales comenzaron a ulcerarse 3 meses después (Foto 6). Tras el diagnóstico de SE variante proximal con compromiso locorregional, se iniciaron ciclos de doxorubicina 75 mg/m² cada 21 días. En el cuarto ciclo, el tamaño de los tumores disminuyó y las ulceraciones se resolvieron. Si bien esta respuesta inicial fue satisfactoria, el paciente se negó a continuar el tratamiento y se lo derivó a cuidados paliativos.

COMENTARIOS

En 1970, Franz Enzinger describió por primera vez el SE, un tumor de las partes blandas localizado frecuentemente en la porción distal de las extremidades de los adultos jóvenes. En 1997, L. Guillou definió la variante proximal, un subtipo más infrecuente con alta capacidad de recidivas y metástasis, y con una mortalidad más elevada¹.

La variante clásica puede ser de localización superficial o profunda. La forma superficial suele presentarse como nódulos firmes e indurados, únicos o múltiples, de crecimiento lento en meses o años². A menudo se



FOTO 4: Lesiones tumorales eritematosas localizadas en el hombro derecho.

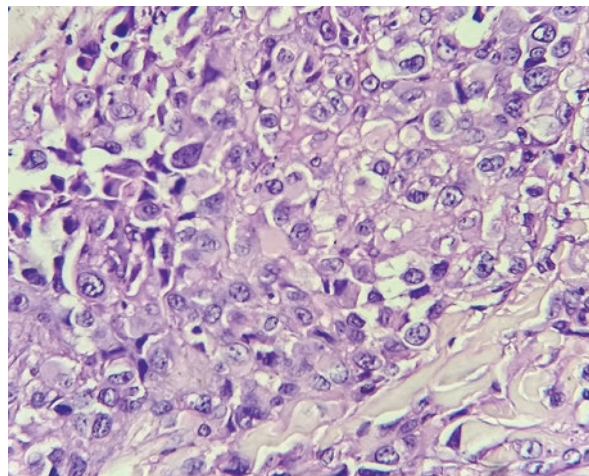


FOTO 5: Planchas de células epitelioides con marcada atipia citológica (HyE, 400X).



FOTO 6: Rápida evolución del sarcoma epiteliode proximal. Tumorações múltiples asociadas a ulceraciones.

acompaña de ulceración superficial, hemorragia y necrosis. Puede alcanzar un gran tamaño: hasta 20 cm de diámetro. La forma profunda puede extenderse hacia las vainas o aponeurosis de los tendones^{3,8}.

Debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas e inmunofenotipos, el diagnóstico suele ser difícil y tardío. Esto coincide con el primer caso clínico descrito, en el cual se arribó al diagnóstico 3 años después de la aparición de las primeras lesiones. Los diagnósticos diferenciales incluyen otros tumores de las partes blandas, como histiocitoma fibroso, tumor desmoide, heman-gioendotelioma epiteliode esclerosante y procesos infecciosos, así como algunos melanomas y carcinomas^{5,6}.

Si bien el SE casi siempre es asintomático, las variantes profundas pueden ocasionar dolor. Se observó que hasta un 27% de los casos se asociaron a un antecedente traumático, aunque no se ha comprobado ninguna relación causal^{9,10}.

A diferencia de los sarcomas de los tejidos blandos, el SE se disemina a través de los vasos linfáticos a áreas no contiguas de la piel, tejido blando profundo, fascia y hueso, así como por extensión directa¹¹⁻¹³. Los sitios más frecuentes de diseminación metastásica son los ganglios linfáticos regionales y los pulmones⁴.

Histológicamente, el subtipo clásico se caracteriza por nódulos irregulares compuestos por una proliferación de células epitelioides, ahusadas, poligonales o uniformes. Suelen tener un citoplasma acidófilo y abundante, con núcleos pleomorfos y mitosis ocasionales (a menudo menos de 5 por campo de gran aumento), como se observó en el primer caso descrito. La ulceración y la necrosis central son típicas, y dan como resultado una apariencia pseudogranulomatosa que puede simular lesiones benignas³. Las características anatomopatológicas que parecen influir en la supervivencia son la invasión vascular, que es la de mayor valor predictivo, el tamaño del tumor mayor de 5 cm y la presencia de más de un 30% de necrosis².

La inmunohistoquímica tiene reactividad tanto para los marcadores epiteliales y mesenquimatosos como para citoqueratina AE1/AE3, EMA y vimentina. CD34 puede ser reactivo en un 50% de los casos^{3,14}.

Los estudios recientes sugieren que el 95% de los SE muestran inactivación del gen *INI1* (*SMARCB1*) de manera característica, por lo que su ausencia podría ser un marcador diagnóstico valioso^{2,7}. Resulta muy útil para diferenciar al SE, ya que en la mayoría de los sarcomas y las neoplasias epitelioides la expresión de *INI1* se conserva⁷.

INI1 es un gen supresor de tumores localizado en 22q1 que codifica una subunidad del complejo remodelador de cromatina *switch/sucrose-non-fermentable*

(SWI/SNF). Si bien la etiopatogenia del SE no se conoce, la pérdida del *INI1* es un factor importante porque afecta la función SWI/SNF, lo que provoca la proliferación celular desmedida². La pérdida de expresión de este gen fue de gran utilidad para establecer el diagnóstico correcto en los dos casos analizados.

La variante proximal del SE es más agresiva que la clásica. Se manifiesta con nódulos únicos o múltiples, con ulceraciones o sin ellas. La histopatología muestra distintivamente una proliferación de células epitelioides eosinofílicas grandes, con frecuente morfología rabdoide, mayor grado de atipia nuclear y, en general, ausencia de un patrón granulomatoso^{4,7}. Conserva el perfil inmunofenotípico del SE clásico⁷.

Ambas entidades tienen mal pronóstico, con una supervivencia a los 5 años del 70%¹². En cuanto al abordaje terapéutico, el objetivo principal consiste en la extirpación quirúrgica radical del tumor con márgenes amplios. Si el tumor primario se localiza en los dedos de la mano o del pie, o si presenta una recidiva local, está indicada la amputación del miembro afectado¹⁵.

Barbaro *et al.* publicaron, en 2014, los casos de 2 pacientes mujeres: una con la variedad distal y la otra, con la proximal. La primera recibió el tratamiento quirúrgico conservador y no tuvo recidivas locales ni secundarismos en los controles posteriores. La paciente con la variedad proximal fue tratada con resección radical del tumor inguinal, con márgenes quirúrgicos libres. Sin embargo, 3 meses más tarde presentó metástasis en el abdomen y la pelvis, y falleció¹⁶.

La radioterapia adyuvante está indicada en los tumores de alto grado o con márgenes quirúrgicos inadecuados⁴. Livi *et al.* investigaron el papel de la radioterapia posoperatoria¹⁷. El 30% de los pacientes presentaron recurrencia local y la mitad de ellos desarrollaron metástasis. Sin embargo, en otros trabajos se halló un mejor control local de la enfermedad y disminución de las recidivas con la radioterapia adyuvante^{4,7}.

La quimioterapia es controvertida en la enfermedad metastásica y, si bien son necesarios más estudios para determinar su relevancia terapéutica, se propone como primera línea la doxorubicina¹⁸. El tazemetostat, aprobado en 2020 por la *Food and Drug Administration* (FDA), se utiliza en el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada y metastásica¹⁹.

Los pacientes de los casos 1 y 2 aquí comentados fueron atendidos en dos hospitales públicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ambos ponen de manifiesto la dificultad diagnóstica del SE debido a la clínica no característica en sus etapas iniciales, que puede simular la de algunas enfermedades de etiología benigna, además de la heterogeneidad de sus variantes histológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enzinger FM. Epithelioid sarcoma: a sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer*. 1970;26:1029-1041.
2. Mestroni M, Marini M, Allevalo M. Sarcoma epitelióide. En: Marini M, Casas J, Saponaro A et ál. *Tumores cutáneos malignos infrecuentes: sarcomas*. Buenos Aires: Alfaomega; 2012:145-155.
3. Chase DR, Enzinger FM. Epithelioid sarcoma: diagnosis, prognostic indicators, and treatment. *Am J Surg Pathol* 1985;9:241-263.
4. Manzanares-Campillo MC, Muñoz-Atienza V, Sánchez-García S, Gil-Rendo A, et ál. Sarcoma epitelióide de tipo proximal en pubis. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Cir Cir*. 2011;79:560-563.
5. Noujaim J, Thway K, Bajwa Z, Bajwa A, et ál. Epithelioid sarcoma: opportunities for biology-driven targeted therapy. *Front Oncol* 2015;5:186.
6. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Fisher C. Epithelioid sarcoma: diagnostic features and genetics. *Adv Anat Pathol*. 2016;23:41-49.
7. Mannan AA, Rifaat AA, Kahvic M, Kapila K, et ál. Proximal-type epithelioid sarcoma in the groin presenting as a diagnostic dilemma. *Pathol Oncol Res*. 2010;16:181-188.
8. Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, Bertulli R, et ál. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3542-3551.
9. Bloustein PA, Silverberg SG, Waddell WR. Epithelioid sarcoma: case report with ultrastructural review, histogenetic discussion, and chemotherapeutic data. *Cancer*. 1976;38:2390-2400.
10. Puissegur-Lupo ML, Perret WJ, Millikan LE. Epithelioid sarcoma. Report of a case. *Arch Dermatol*. 1985;121:394-395.
11. Evans HL, Baer SC. Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and prognostic study of 26 cases. *Semin Diagn Pathol*. 1993;10:286-291.
12. Spillane AJ, Thomas JM, Fisher C. Epithelioid sarcoma: the clinicopathological complexities of this rare soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:218-225.
13. Prat J, Woodruff JM, Marcove RC. Epithelioid sarcoma: an analysis of 22 cases indicating the prognostic significance of vascular invasion and regional lymph node metastasis. *Cancer*. 1978;41:1472-1487.
14. Miettinen M, Fanburg-Smith JC, Virolainen M, Shmookler BM, et ál. Epithelioid sarcoma: an immunohistochemical analysis of 112 classical and variant cases and a discussion of the differential diagnosis. *Hum Pathol*. 1999;30:934-942.
15. Castillo R, Bosch R, Sáenz S, Gallego E, et ál. Sarcoma epitelióide. Un tumor de difícil diagnóstico. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:183-186.
16. Barbaro V, Minaudo C, Rey-Campero M, Marini M, et ál. Sarcoma epitelióide. *Dermatol Argent*. 2014;20:113-118.
17. Livi L, Shah N, Paia F, Fisher C, et ál. Treatment of epithelioid sarcoma at Royal Marsden Hospital. *Sarcoma*. 2003;7:149-152.
18. López-Pousa A. Tratamiento de los sarcomas de partes blandas. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. IX Congreso SEOM. Barcelona;2016:145-153.
19. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, Agulnik M, et ál. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1423-1432.