

Valor de la inmunohistoquímica en la tipificación de los sarcomas de partes blandas y su disconcordia con el análisis histopatológico convencional: un estudio de casos procedentes del INO (Cuba)

Value of immunohistochemistry in the typification of soft tissue sarcomas and the discordance with the conventional histopathologic diagnosis: A study of cases from INO (Cuba)

Julia Cruz, Samuel Navarro, Martha Guerra¹, Raúl García², Maite Lima², Pilar Molina, Antonio Llombart-Bosch

RESUMEN

El valor pronóstico de la clasificación histológica de los sarcomas de partes blandas es limitado basándose solo en el diagnóstico realizado en secciones teñidas con H&E. Es indispensable el uso de técnicas complementarias como la inmunohistoquímica y/o patología molecular. Sin embargo, algunos laboratorios basan su diagnóstico solamente en el reconocimiento de patrones morfológicos, debido a las limitaciones en la disponibilidad de estas técnicas. En este estudio comparamos la concordancia entre el diagnóstico morfológico e inmunohistoquímico, en 109 casos de sarcomas fusocelulares y pleomórficos diagnosticados en el Instituto Nacional de Oncología de Cuba. El diagnóstico fue realizado por 3 patólogos indistintamente con técnicas de H&E y posterior confirmación con inmunohistoquímica. Solo se obtuvo una concordancia diagnóstica del 58% en los casos de sarcomas fusocelulares, siendo más baja la coincidencia en el grupo de los leiomiomas (33%). Dentro de los sarcomas pleomórficos solo el 59% de los casos fueron tipificados correctamente mediante técnicas morfológicas básicas, obteniéndose una reclasificación del 100% de los casos cuando se realizó el análisis inmunohistoquímico. El presente estudio confirma la necesidad imprescindible del empleo de la inmunohistoquímica para el diagnóstico de los sarcomas fusocelulares y, pleomórficos siendo una técnica esencial para determinar el pronóstico y la terapéutica de estos sarcomas.

Palabras claves: inmunohistoquímica, sarcomas de partes blandas, factores pronóstico e histopatología.

SUMMARY

The prognostic value of the morphological classification of soft tissue sarcomas based only on H&E examination is limited and generally an immunocytochemical profile is required. Nevertheless still some laboratories base their diagnosis on H&E morphological pattern recognition, due to limitations in the disposability of immunohistochemical techniques. In order to study the concordance between the morphological diagnosis and the immunophenotype, 109 cases of spindle and pleomorphic sarcomas were retrieved from the files of the Cuban Registry of soft tissue tumors. Diagnosis was established separately by three pathologists with H&E examination and after complementary immunocytochemical analysis. Regarding those cases with spindle cell sarcomatous pattern, only 58% of global diagnosis concordance was obtained, particularly in the group of leiomyomas was very low (33% of concordance). Within the pleomorphic sarcomas, 59% of cases were correctly typed using only conventional histopathology whereas IC allowed a reclassification of 100% cases. Present study confirmed the need of IC for classifying spindle and pleomorphic sarcomas, being additionally an important tool for prognosis and therapeutic purposes.

Key words: immunocytochemistry, soft tissue sarcomas, prognostic factors, histopathology.

Rev Esp Patología 2005; 38 (3): 149-156

Recibido el 16/6/2005. Aceptado el 16/11/05.

Departamentos de Patología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Habana, Cuba y Universidad de Valencia, España.

¹ Departamento de Ensayos Clínicos. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Habana, Cuba.

² Servicio de Tumores Periféricos. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Habana, Cuba.

samuel.navarro@uv.es

INTRODUCCIÓN

La inmunohistoquímica (IHQ) se ha convertido en una técnica auxiliar de suma importancia aplicada al diagnóstico de tumores (1-3). Respecto a los sarcomas de partes blandas, constituyen junto a la microscopía electrónica y las modernas técnicas de patología molecular un arma indispensable que en manos de patólogos expertos en su interpretación aporta datos de importante valor no solo diagnóstico sino pronóstico y/o de orientación terapéutico (4). Sin embargo, estas técnicas no están disponible en todos los laboratorios de patología, en especial en aquellos países en desarrollo, en los cuales la financiación de las mismas es extremadamente difícil.

Los sarcomas fusiformes constituyen más del 50% del total de neoplasias malignas mesenquimales e incluyen una gran variedad de tipos histológicos, con patrones morfológicos que se superponen, y un comportamiento heterogéneo y pronóstico variable aún para un mismo tipo histológico; por ello, el valor pronóstico de la clasificación morfológica convencional es limitado, representando un problema diagnóstico para el patólogo, siendo muy importante el uso de técnicas especiales como es la inmunohistoquímica. En igual caso están los sarcomas pleomórficos, grupo de tumores con similar morfología, a los que resulta muy difícil tipificarlos, evitando así sobre-diagnosticar el Histiocitoma fibroso maligno (HFM), separarlo de otros subtipos como los sarcomas miogénicos de peor pronóstico y curso más agresivo; y además diferenciarlos de otros tumores no mesenquimales como carcinomas sarcomatoides, linfomas y melanomas.

El objetivo de este trabajo es establecer el grado de concordancia diagnóstica comparando el resultado del estudio inmunofenotípico de los sarcomas fusiformes y pleomórficos procedentes del registro de tumores de partes blandas del Instituto Oncológico de Cuba, frente al diagnóstico histológico original efectuado, exclusivamente con técnicas convencionales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 177 casos de tumores de partes blandas de los archivos del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Habana, Cuba. El estudio incluyó pacientes con el diagnóstico de un tumor de partes blandas mediante técnicas morfológicas convencionales, en el período comprendido entre 1995-2000. Los datos de los pacientes fueron obtenidos de las Historias clínicas (edad, sexo, síntomas, forma de presentación de la enfermedad (primaria, recurrente o metastática), localización, profundidad, tamaño, tipo y grado histológico del tumor y estado del paciente

a los 2 años: vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad y fallecido a los 2 y 5 años, tanto para los sarcomas fusocelulares como para los sarcomas pleomórficos.

El análisis histológico se realizó sobre muestras de tejido tumoral fijadas en formaldehído, incluidas en parafina, cortadas en secciones de 5 μ y teñidas exclusivamente con técnica de H&E.

Para el presente estudio se seleccionaron 109 casos de sarcomas fusocelulares y pleomórficos y se clasificaron en 5 grupos (5) dependiendo de la morfología de las células predominantes en cada tipo de sarcoma.

El estudio inmunohistoquímico se realizó empleando la técnica de la avidina-biotina-peroxidasa (ABC) con recuperación antigénica utilizando autoclave a 1,5 atmósferas 3 min y solución tampón citrato 10 mM a pH 6,6.

La evaluación de la inmunohistoquímica fue realizada por 3 de los autores (JC, SN, ALI) como se indica a continuación: negativo: <5%, positivo ligero: (+): 5%-25%, positivo moderado: (++) : >25%-50%, positivo intenso: (+++) : >50% células del tumor teñidas.

En el estudio estadístico se realizó un análisis descriptivo a través de frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativo y a través de medias para las cuantitativas. Se analizó la relación entre variables cualitativas, presentando los datos en forma estratificada, por medio de tablas cruzadas y la prueba de Chi-cuadrado de asociación.

En el caso del análisis de la coincidencia diagnóstica entre las técnicas H&E y IHQ se utilizó el coeficiente de concordancia de Kendall Tau (6).

Para determinar la supervivencia global se utilizó el método de Kaplan-Meier. Este método también se usó para determinar el valor pronóstico de diferentes variables como el tamaño tumoral, grado, profundidad, localización y subtipo histológico. En los sarcomas pleomórficos se tomó además como variable el que fueran de origen miogénico o no. El tiempo de supervivencia fue considerado desde el inicio del diagnóstico hasta el fallecimiento o hasta la fecha del último episodio clínico en el caso de aquellos sujetos que no habían fallecido al término de nuestro estudio. Las curvas de supervivencia se compararon utilizando la prueba de Log-Rank.

En todos los análisis estadísticos realizados, un valor de $p \leq 0,05$ se consideró significativo y altamente significativo en el caso de $p \leq 0,01$.

RESULTADOS

Características generales de los pacientes: la edad media de los pacientes fue de 41 años con un rango de 2-81 años. De ellos, 22 correspondieron al sexo masculino y 28 al femenino. La extremidad inferior fue la localización más frecuente del tumor (46%). El principal motivo

de consulta resultó ser el aumento de volumen (92%). En el caso de los sarcomas pleomórficos la edad promedio estaba por encima de los 54 años, con un ligero predominio del sexo femenino. En el 94,9% el síntoma inicial fue el aumento de volumen. El estado inicial fue la recaída (52,5%), excepto en el HFM y RP que se presentaron como enfermedades primarias. La localización más frecuente fue en los miembros inferiores (67,8%), a excepción del liposarcoma pleomórfico donde fue igual el número de casos en extremidades inferiores que en el tórax, siendo la menos frecuente la región de cabeza y cuello (1,7%).

Características generales del tumor: en los sarcomas fusocelulares el diámetro del tumor fue mayor de 5 cm en el 64% de los pacientes, con una media de 9,1 cms y un rango de 2-40 cm; el 88% de ellos se localizaron profundamente y el 44% fueron clasificados como tumores de alto grado.

El análisis univariante que se realizó para determinar la relación entre algunos factores pronóstico y la supervivencia global a los 2 años para la histología del tumor y el grado del mismo mostró asociación estadísticamente significativa. La tabla 4 muestra que la supervivencia de los pacientes con LMS fue del 53,0% a diferencia de los SS (84,0%) y los TMVNP (91,0%). Los pacientes que presentaron tumores de bajo grado, tuvieron una supervivencia del 100%, los de grado intermedio del 94,7% y los de alto grado de 60,4%. La supervivencia global en nuestra serie fue de 80,3%.

En los casos de sarcomas pleomórficos, el diámetro del tumor fue mayor de 5 cm en el 69,5% de los pacientes. El 88,1% de los casos presentaron una localización profunda del tumor y el 100% de los mismo fueron clasificados como tumores de alto grado.

El análisis univariante, no mostró una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre ningunas de las variables pronosticas a los 2 y 5 años de supervivencia. Sin embargo, se observó que la supervivencia a los 2 años de los pacientes con tumores menores o iguales a 5 cm era menor (60,7%), que la de tumores > de 5 cm de diámetro (71%). Esto cambia ligeramente a los 5 años de seguimiento, donde la supervivencia para el primer grupo fue de 44,3% y para el segundo de 31,9%.

La profundidad no varió la supervivencia de los pacientes con tumores superficiales a los 2 años, a diferencia de los tumores profundos que a los 2 años fue de 67,1% y a los 5 años cayó a 21,5%. Respecto al tipo histológico a los 5 años se observó que el HFM presentaba una supervivencia del 54,6% a diferencia de los RP con un 22,4% y los LMSP con un 26,1% respectivamente como muestra la tabla 5.

Destacamos asimismo una diferencia entre la supervivencia a los 5 años en los pacientes portadores de tumores miogénicos (23,1%) respecto a los tumores no miogénicos (49%).

TABLA 1. Anticuerpos y diluciones utilizados

ANTICUERPO	CASA COMERCIAL	DILUCIÓN
Actina	DAKO	1:50
Desmina	DAKO	1:50
Actina Músculo Lisa	DAKO	1:50
ENE	BIOGENEX	1:50
Proteína S-100	DAKO	1:200
α_1 AT	DAKO	1:500
CD99	SIGNET	1:50
CAM5.2	MEDAC	1:40
PGP9.5	BIOMEDA	1:200
HNK-1	ATCC	10 μ /ml
Miogenina	SANTA CRUZ BIOTECK	1:200
Mioglobina	DAKO	1:200
CD68	DAKO	1:50
Ki67	DAKO	1:20
P53	DAKO	1:10
PCNA	DAKO	1:50
CD34	BIOGENEX	1:50
CD31	DAKO	1:20
FLI1	SANTA CRUZ BIOTECK	1:50
ULEX	VECTOR	1:200
FVIII	MENARINI	1:50
Osteonectina	BIOGENESIS	1:300
Osteocalcina	BIOGENESIS	1:250

Los pacientes de nuestra serie tuvieron una supervivencia global a los dos años del 65,1% y a los 5 años del 29,2%.

Concordancia diagnóstica: el grupo de los sarcomas fusocelulares estuvo constituido por 50 enfermos. El mayor número de ellos (18), fue clasificado histológicamente como sarcoma sinovial, de los cuales 8 fueron bifásicos y 10 monofásicos; la IHQ corroboró este diagnóstico en 16 casos (88,9%). Los dos restantes se reclasificaron como leiomioma epitelioide y tumor neuroectodérmico periférico (PNET) respectivamente, como se observa en la tabla 2. De 16 casos diagnosticados histológicamente como tumor maligno de vaina neural periférica (TMVNP), 5 fueron reclasificaron como leiomiomas al aplicarles los marcadores inmunohistoquímicos; 1 como sarcoma sinovial monofásico y 1 como fibrosarcoma. Respecto a los 12 tumores diagnosticados como leiomiomas, la tinción inmunohistoquímica reveló que 6 de ellos podían ser reclasificados como TMVNP, 1 como SS monofásico y 1 como rabiomiosarcoma fusocelular (RF).

El caso diagnosticado como sarcoma sin otra especificación (SOE) resultó ser un fibrosarcoma, y otro caso que por morfología diagnosticamos como dermatofibrosarcoma protuberant (DFSP) resultó ser un SS monofásico por IHQ.

TABLA 2. Coincidencia diagnóstica entre la histología convencional y la IHQ de los sarcomas fusocelulares

		DIAGNÓSTICO IHQ							TOTAL	
		SS	TMVNP	LMS	FS	LMSE	PNET	RF		
Diagnóstico histológico	SS	n	16				1	1		18
		%	88,9				5,6	5,6		100,0
	TMVNP	n	1	9	5	1				16
		%	6,3	56,3	31,3	63,3				100,0
	LMS	n	1	6	4				1	12
		%	8,3	50,0	33,3				8,3	100,0
	SOE	n				1				1
		%				100,0				100,0
	DFSP	n	1							1
		%	100,0							100,0
	HEM	n	2							2
		%	100,0							100,0
	TOTAL	n	21	15	9	2	1	1	1	50
		%	42,0	30,0	18,0	4,0	2,0	2,0	2,0	100,0

SS: sarcoma sinovial, TMVNP: tumor maligno de vaina nerviosa periférica, LMS: leiomiomasarcoma, FS: fibrosarcoma, LMSE: leiomiomasarcoma epitelioides, PNET: tumor neuroectodérmico periférico, RF: rabiomasarcoma fusocelular, SOE: sarcoma sin otra especificación, DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans y HEM: hemangiopericitoma.

Finalmente los 2 hemangiopericitomas fueron reclasificados como SS con patrón hemangiopericítico por IHQ.

En la tabla 2 se señala el grado de coincidencia entre el diagnóstico histológico y el realizado por IHQ. Se comprobó que existía asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre ambos diagnósticos, coincidiendo

estos en el 58% de los casos estudiados. El coeficiente de concordancia de Kendall, calculado ($\tau = 0,37$), resultó ser altamente significativo ($p < 0,01$).

El grupo de los sarcomas pleomórficos estuvo constituido por 59 casos. El mayor número de ellos (27) fue clasificado histológicamente como (HFM). La IHQ apo-

TABLA 3. Coincidencia diagnóstica entre la histología convencional y la IHQ de los sarcomas pleomórficos

		DIAGNÓSTICO IHQ					TOTAL	
		HFM	RP	LMSP	TMVNPP	LPSP		
Diagnóstico histológico	HFM	n	16	1	7	3		27
		%	59,3	3,7	25,9	11,1		100,0
	RP	n		6				6
		%		100,0				100,0
	LMSP	n	2	1	8	1		12
		%	16,7	8,3	66,7	8,3		100,0
	TMVNP	n	2					2
		%	100,0					100,0
	SPSOE	n	2	3	1			6
		%	33,3	50,0	16,7			100,0
	LPSP	n					5	5
		%					100,0	100,0
	MXS	n			1			1
		%			100,0			100,0
TOTAL	n	22	11	17	4	5	59	
	%	37,3	18,6	28,8	6,8	8,5	100,0	

HFM: histiocitoma fibroso maligno, RP: rabiopleomórfico, LMSP: leiomiomasarcoma pleomórfico, TMVNPP: tumor maligno de vainas nerviosas periféricas pleomórfico, SPSOE: sarcoma pleomórfico sin otra especificación, LPSP: liposarcoma pleomórfico y MXS: mixosarcoma.

yó este diagnóstico en 16 casos. Los restantes se reclasificaron como: 1 rhabdomyosarcoma pleomórfico (RP); 7 leiomyosarcomas pleomórficos (LMSP) y 3 TMVNPP.

Los 6 casos diagnosticados histológicamente como RP, se confirmaron tras el estudio inmunohistoquímico. En el grupo de tumores diagnosticados como leiomyosarcomas (12), la tinción inmunohistoquímica reveló que 2 de ellos podían ser reclasificados como HFM, 1 como rhabdomyosarcoma pleomórfico (RP) y otro caso como TMVNPP pleomórfico.

Los 2 tumores diagnosticados por H&E como TMVNPP se reclasificaron como HFM al realizarles las tinciones inmunohistoquímicas y los 6 diagnosticados como sarcomas pleomórficos SOE, fueron finalmente tipificados, 2 como HFM, 3 RP y 1 como liposarcoma pleomórfico (LPSP). En los 5 casos diagnosticados histológicamente como LPSP se confirmó el diagnóstico con la IHQ y el tipificado como mixosarcoma, fue reclasificado como leiomyosarcoma pleomórfico, después de realizarle técnicas de IHQ.

Al realizarle IHQ el mayor número de casos correspondió al HFM (37,3%), seguido del LMSP y RP con un 20,8% y 18,6% respectivamente.

La tabla 3 resume estos resultados. Se comprobó que existía una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre ambos diagnósticos, coincidiendo estos en el 64% de los casos estudiados. El coeficiente de concordancia de Kendall, calculado ($\tau = 0,32$), resultó ser altamente significativo ($p < 0,01$).

Estudio inmunohistoquímico: el inmunofenotipo observado en el SS fue: positividad para EMA (90,5%), citoqueratinas (AE1/AE3 en el 52,4% y CAM 5,2 42,9%) y aproximadamente la mitad expresaron PGP 9,5, HNK-1 y ENE. La S100 fue positiva en el 28,6% de los casos.

Los TMVNPP presentaron el 66,7% y 66,6% de positividad para la S100 y HNK. Respectivamente reactividad frente a PGP 9,5 fue observada en 53,4% de los casos. En los leiomyosarcomas se observó un 100% de positividad a la vimentina, 88,9% a la actina de músculo liso, el 66,6% a desmina y el 33,3% a EMA.

Respecto a los otros 5 casos: los 2 fibrosarcomas sólo expresaron vimentina, 1 leiomyosarcoma epitelioides mostró expresión de vimentina y actina, y ligeramente focal de S100 y Enolasa Neurona Específica (ENE). Finalmente el rhabdomyosarcoma fusocelular fue positivo a la vimentina, actina, desmina y miogenina.

Los sarcomas pleomórficos demostraron el siguiente inmunofenotipo: los HFM fueron positivos para vimentina, α_1 AT (74,2%) y CD68 (62,5%) y fueron negativos a la proteína S100, desmina y actina. Nuestros casos de RP fueron positivos a la desmina y mioglobina en distintos grados de intensidad y un 31,5% de ellos expresó actina de músculo liso (AML).

Los LMSP fueron todos positivos a la vimentina y AML (100%) en diferentes grados de intensidad, desmi-

TABLA 4. Análisis univariante de factores pronósticos para la supervivencia a los 2 años de los sarcomas fusocelulares

FACTORES	N	SUPERVIVENCIA (%)
Tamaño		
≤5 cm	18	94,4
>5 cm	32	72,3
Profundidad		
Superficial	6	100,0
Profunda	44	78,8
Histología*		
SS	21	84,0
TMVNPP	15	91,0
LMS	9	53,0
Grado*		
Alto	22	60,4
Intermedio	20	94,7
Bajo	8	100,0

* $p < 0,05$.

TABLA 5. Análisis univariante de factores pronósticos para la supervivencia a los 2 y 5 años de los sarcomas pleomórficos

Factores	n	Supervivencia (%) 2 años	Supervivencia (%) 5 años
Tamaño			
≤ 5 cm	18	60,7	44,3
> 5 cm	41	71,0	31,9
Profundidad			
Superficial	7	71,4	71,4
Profunda	52	67,1	21,5
Histología			
HFM	22	69,3	54,6
RP	11	67,3	22,4
LMSP	17	65,2	26,1

* $p < 0,05$.

na en el 87,5% y actina en el 30% de los casos con intensidad moderada. Los TMVNPP fueron positivos a la S100, el 71,4% al HNK-1 y el 66,7% al PGP 9,5, y negativos a la actina y desmina. Los LP sólo expresaron vimentina (100%) y S-100 (66,3%), siendo el resto de los marcadores negativos.

DISCUSIÓN

En nuestro análisis obtuvimos sólo un 58% de coincidencia diagnóstica global en los sarcomas fusocelulares, al comparar los resultados del estudio histopatológico convencional con los obtenidos tras la evaluación por

IHQ. Dentro de este grupo, sólo el 44% (4/9) de los leiomiomas se tipificaron mediante técnicas histológicas a diferencia de los sarcomas sinoviales, en los cuales el 72,2% (16/21) pudieron ser correctamente diagnosticados. Los sarcomas sinoviales bifásicos, normalmente se pueden diagnosticar solo con técnicas histológicas convencionales, mientras que los sarcomas sinoviales monofásicos, especialmente la variante indiferenciada requiere inmunofenotipaje con EMA, citoqueratinas y CAM 5,2. El 90% de nuestros casos de SS expresaron EMA y el 50% fueron positivos a citoqueratinas (7). El diagnóstico diferencial del sarcoma sinovial monofásico con el TMVNP es particularmente problemático, porque los SS también pueden expresar marcadores neurales como HNK-1, ENE, PGP 9,5 y S-100 (7), siendo la demostración de la traslocación (X;18) considerada patognomónica de los SS (8,9), aunque ha sido también reportada en los TMVNP (10), suscitando una gran controversia.

La concordancia en los TMVNP fue observada en 9/15 casos. Los otros 6 casos fueron diagnosticados como leiomiomas por H&E.

El diagnóstico por IHC del TMVNP debe hacerse con un panel de anticuerpos que incluya la proteína S100, HNK-1 y PGP 9,5, ya que la proteína S100 sólo se expresa en el 50% de los TMVNP y los otros dos anticuerpos pueden detectarse también en otros sarcomas fusocelulares (2).

El grupo de menor concordancia diagnóstica fue el de los leiomiomas. De los 12 casos diagnosticados por H&E, solo 4 (33,3%) fueron confirmados por IHQ. Los 8 restantes fueron reclasificados como TMVNP (6 casos), SS (1) y fibrosarcoma (1).

Varios estudios realizados para determinar el impacto de la IHQ en la subcategorización de los tumores fusocelulares, han publicado resultados diferentes. Leong y cols (11) reportaron un diagnóstico definitivo en un 92% de los casos estudiados, mientras que Talati y Pervez (12) refieren el 78%. En nuestro estudio el 100% de los tumores fue subclasificado en algún tipo histológico específico.

Respecto al valor pronóstico de la gradación histológica, siguiendo los sistemas de gradación propuestos por Costa y cols (13) y Coindre y cols (14), el 84% de nuestros pacientes presentó tumores clasificados como de alto grado o de grado intermedio, siendo la supervivencia de pacientes con tumores de grado bajo e intermedio estadísticamente significativa.

En nuestros casos, el tamaño del tumor no tuvo ningún valor predictivo con respecto a la supervivencia a los 2 años, siendo similares los resultados a los que han sido publicados por Coindre y cols (15). La profundidad del tumor tampoco presentó relación con la supervivencia en nuestra serie, al contrario que otros estudios que describen su importancia en la predicción de la enfermedad metastática y la supervivencia en los leiomiomas (16).

El tipo histológico fue, en nuestro estudio, una variable importante, existiendo una mayor supervivencia a los 2 años en los pacientes portadores de TMVNP que en los que presentaron leiomiomas, resultados similares a los reportados por García (17).

En nuestra serie fuimos capaces de diagnosticar adecuadamente el 59% de los tumores pleomórficos utilizando histología convencional. Al realizar la inmunohistoquímica pudimos reclasificar el 100% de los casos en un tipo histológico, incluyendo los 6 tumores que se habían tipificado como sarcomas pleomórficos de alto grado sin especificar (SOE), lo que nos permitió confirmar el diagnóstico en 35 casos, cambiarlo en 18 y definirlo en 6. Además observamos una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), entre ambas técnicas al realizar la prueba Chi-cuadrado.

El HFM es un tumor con una histogénesis controvertida (18,19), y se ha desacreditado la hipótesis de que su origen provenga de la línea monocito-macrófago-histiocitaria, sugiriéndose que sus orígenes pudieran relacionarse con una célula mesenquimal indiferenciada (20-22). El 72,7% de los casos de HFM que habían sido diagnosticados como tales por histología convencional, no pudieron ser reclasificados, a pesar de haber utilizado un panel de anticuerpos lo suficientemente amplio como para identificar líneas de diferenciación específicas. En dos estudios previos, Fletcher y cols (19,23) pudieron reclasificar el 63% y el 84% de estos tumores por IHQ, sugiriendo que no existen criterios reproducibles ni diferenciales para el diagnóstico de este tipo de tumores y por tanto en una buena parte se realizan por exclusión.

La existencia del HFM como una entidad específica es controvertida. Åkerman (24) plantea que el término HFM pleomórfico debe reservarse para aquellos sarcomas pleomórficos en los cuales no es posible definir una línea de diferenciación específica. Nuestra experiencia actual y un estudio previo (25), indican que éste término solamente debe ser utilizado, si no hay evidencia de diferenciación tras de haber realizado técnicas de IHQ.

Los 6 casos diagnosticados como rhabdomioma lo fueron por IHQ. Además, otros 5 casos diagnosticados previamente, por H&E como: HFM (1), leiomioma (1) y los 3 restantes como sarcomas SOE, fueron reclasificados como rhabdomioma en base a la expresión de marcadores de determinación miogénica o músculo esquelética, como la miogenina y mioglobina.

Existió un 100% de coincidencia diagnóstica en los 5 casos de liposarcoma pleomórfico, constituyendo la presencia de lipoblastos multivacuolados un criterio morfológico esencial (26). Creemos que este tipo de tumor puede ser diagnosticado por histología y la expresión de la vimentina y la proteína S-100 solo son necesarias para confirmar el diagnóstico.

En 37/59 casos estudiados pudimos especificar una línea de diferenciación. Siendo el HFM el sarcoma más

común con un 37,3%. El 40,7% de los casos diagnosticados inicialmente por H&E como HFM, fueron reclasificados como otro subtipo y el 26,6% (8) de ellos resultaron tener un carácter miogénico, definición importante ya que se ha demostrado que este tipo de tumores tiene un peor pronóstico (23).

Realizado el análisis univariante para determinar la importancia pronóstica del tamaño tumoral, profundidad y tipo histológico en la supervivencia de los pacientes a los 2 y 5 años, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre el tamaño y la supervivencia, en contraste con Coindre y cols (15), que han defendido que el tamaño tumoral tenía un impacto significativo en la supervivencia libre de metástasis.

Con respecto a la profundidad del tumor, no existió diferencia significativa entre la supervivencia a los 2 y 5 años. Sin embargo, observamos una caída sustancial de la supervivencia de los tumores de localización profunda a los 5 años. También en estudios previos Coindre y cols junto con Hashimoto y cols (15, 27), refieren que la profundidad del tumor es de importancia pronóstica en la supervivencia libre de metástasis.

La supervivencia global de los pacientes portadores de sarcoma pleomórfico no mostró diferencias significativas entre los 2 y 5 años, aunque ésta disminuyó significativamente a los cinco años, lo cual parece estar influenciado por el número de tumores miogénicos incluidos en nuestra muestra. Fletcher y cols (23), demuestran que aquellos sarcomas pleomórficos con diferenciación miogénica tienen una mayor frecuencia de aparición de metástasis cuando se comparan con otros sarcomas pleomórficos.

Finalmente confirmamos la necesidad de la IHQ para la tipificación correcta de los sarcomas fusocelulares y pleomórficos, de partes blandas. La diferencia en la supervivencia encontrada entre los diferentes subtipos histológicos incluidos en nuestro estudio refuerzan la importancia de la IHQ y la necesidad de su empleo para el diagnóstico histológico, aún empleando un reducido panel de marcadores genéricos en aquellos laboratorios con la precariedad de dotación económica propia de países en desarrollo.

Agradecimientos

Proyecto de investigación G03/89 y PI-04/0822 del FIS, Madrid, España y Beca «Una Nau de Solidaritat» Universidad de Valencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rampisela D, Donner LR. Pleomorphic sarcoma as a mimicker of sarcomatous carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 2004; 28: 209-12.

2. Fletcher CDM. Immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas. In: Long Course # LC XXII International Congress of the International Academy of Pathology 1995; 9: 657-75.
3. Muro Cacho CA. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of soft-tissue tumors. *Cancer Control* 1998; 5: 53-63.
4. Engallau J. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. Tissue microarray for immunostaining, the importance of whole-tumor sections and time-dependence. *Acta Orthop Scand (Suppl 314)* 2004; 75: 2-52.
5. Enjoji M, Hashimoto H. Diagnosis of soft tissue sarcomas. *Pathol Res Pract* 1984; 178: 215-25.
6. Siegel S. Non-parametric statistics for the behavioral sciences. MC Graw-Hill Series in Psychology. Book Company. 1956.
7. Guillou L, Wadden C, Kraus MD, Dei Tos AP, Fletcher CDM. S-100 protein reactivity in synovial sarcomas: A potentially frequent diagnostic pitfall. *Immunohistochemical analysis of 100 cases. Appl Immunohistochem* 1996; 4: 167-75.
8. Noguera R, Navarro S, Cremades A, Roselló-Sastre E, Pellín A. Translocation (X;18) in biphasic synovial sarcoma with morphologic features of neural differentiation. *Diagn Mol Pathol* 1998; 7: 16-23.
9. Renwick PJ, Reeves BR, Dal Cin P, Fletcher CD, Kempski H, Sciort R, Kazmierczak B, Jani K, Sonobe H, Knight JC. Two categories of synovial sarcoma defined by divergent chromosome translocation breakpoints in Xp 11.2, with implications for the histological sub-classification of synovial sarcoma. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 70: 58-63.
10. O'Sullivan MJ, Kyriakos M, Zhu X, Wick MR, Swanson PE, Dehner LP, Humphrey PA, Pfeifer JD. Malignant peripheral nerve sheath tumors with t(X;18). A pathologic and molecular genetic study. *Mod Pathol* 2000; 13: 1336-46.
11. Leong AS, Wannakrairot P. A retrospective analysis of immunohistochemical staining in identification of poorly differentiated round cell and spindle cell tumors results, reagents and costs. *Pathology* 1992; 24: 2542-60.
12. Talati N, Pervez S. Soft tissue sarcomas: pattern diagnosis or entity? *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 272-75.
13. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas: Results of a clinicopathological correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984; 53: 530-41.
14. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, Bodaert A, De Mascarel I, De Mascarel A, Goussot JF. Reproducibility of histopathological grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986; 58: 306-9.
15. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas. A study of 1,240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 91: 1914-26.
16. Jensen ML, Jensen OM, Michalsky W. Intradermal and subcutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 41 cases. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 458-53.
17. García R. Correlación clínica-histopatológica de sarcoma de partes blandas fusocelulares tratados en el INOR de

- 1995-1998. Tesis para optar por el Título de Especialista de Primer Grado en Oncología. INOR, Habana, Cuba, 2000.
18. Meister P. Malignant fibrous histiocytoma: histomorphological pattern or tumour type. *Path Res Pract* 1996; 192: 877-81.
 19. Fletcher, CDM. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A clinical reappraisal based on 159 tumours diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 213-28.
 20. Brooks JSJ. The significance of double phenotypic patterns and markers in human sarcomas. A new model of mesenchymal differentiation. *Am J Pathol* 1986; 125: 113-23.
 21. O'Dowd J, Laidler P. Progression of dermatofibrosarcoma protuberans to malignant fibrous histiocytoma: report of a case with implication of tumor histogenesis. *Hum Pathol* 1998; 19: 368-70.
 22. Brooks JSJ. The spectrum of fibrohistiocytic tumors with special emphasis on malignant fibrous histiocytoma. *Current Diag Pathol* 1994; 1: 3-12.
 23. Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, Willen H, Akerman M. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3045-50.
 24. Akerman M. Malignant fibrous histiocytoma -the commonest soft tissue sarcoma or a nonexistent entity? *Acta Orthop Snad (Suppl 273)* 1997; 68: 41-46.
 25. Cruz Mojarrieta J, Martínez I, Caballero I, Pérez-Peña L. Análisis del término histiocitoma fibroso maligno pleomórfico. Un estudio de los sarcomas pleomórficos de partes blandas. *Rev Cubana Oncol* 1999; 15: 8-12.
 26. Hornick JL, Bosenberg MW, Mentzel T, McMenamin ME, Oliveira AM, Fletcher CD. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1257-67.
 27. Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992; 70: 2816-22.